

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

EMDOTRIM 60%, 100 mg/g + 543,95 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson / le lait.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substances actives:

Triméthoprim 100 mg

Sulfadiazine 500 mg eq. 543,95 mg Sulfadiazine sodique

Excipients:

Composition qualitative en excipients et autres composants
--

Lactose

Poudre homogène, blanche à jaunâtre, pour administration dans l'eau de boisson / le lait

3. INFORMATIONS CLINIQUES :

3.1 Espèces cibles

Porc (porcelets sevrés et allaités, porcs à l'engraissement), bovin (veaux pré-ruminants).

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible :

Porc:

Traitement des infections causées par des germes sensibles à l'association triméthoprim/sulfadiazine chez le porc, compte tenu de la capacité des antibiotiques (sur base de leurs propriétés pharmacocinétiques) d'atteindre des concentrations efficaces au niveau du site d'infection.

Bovin:

Traitement et métaphylaxie d'infections du système respiratoire et du système gastro-intestinal causées par des germes sensibles à l'association triméthoprim/sulfadiazine. La présence de la maladie dans le groupe d'animaux doit être établie avant la mise en place du traitement.

3.3 Contre-indications :

- Ne pas utiliser en cas d'insuffisance hépatique ou rénale grave.
- Ne pas utiliser en cas de troubles hématopoïétiques graves.
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en gardes particulières

Les animaux gravement malades risquent d'avoir moins d'appétit et de consommer moins d'eau. Au besoin, la concentration du médicament vétérinaire dans l'eau de boisson sera ajustée afin de s'assurer d'administrer la bonne dose. Toutefois, si la concentration du médicament est trop élevée, la consommation d'eau de boisson médicamenteuse diminue pour des raisons d'appétence. La consommation d'eau doit donc bien être observée. En cas de consommation d'eau inadéquate, les animaux doivent être traités par voie parentérale.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

Il est nécessaire de s'assurer que les animaux ont toujours un libre accès à l'eau de boisson pour prévenir la formation de cristaux dans les reins et les voies urinaires.

L'utilisation simultanée de sulfamidés potentialisés et d'agonistes alpha-2 peut induire des troubles du rythme cardiaque ayant des conséquences fatales.

Il existe des variations régionales et temporelles de la sensibilité des germes vis-à-vis des sulfamidés potentialisés. Il est dès lors conseillé de tester préalablement la sensibilité bactérienne. Si ce test n'est pas réalisable, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques locales (au niveau de la région ou de l'élevage) concernant la sensibilité des bactéries pathogènes en cause.

Une utilisation non raisonnée du produit peut favoriser l'apparition de bactéries résistantes vis-à-vis du triméthoprim, de la sulfadiazine ou de leur association. Dû au risque potentiel de résistance croisée, l'efficacité d'autres sulfamidés, d'antibiotiques du groupe des aminopyrimidines et celle d'associations d'antibiotiques peut de ce fait être également diminuée. Il convient de tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales lors de l'utilisation du médicament vétérinaire.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux:

Les sulfonamides peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité (allergie) suite à une injection, une inhalation, une ingestion orale ou suite à un contact avec la peau. Des réactions d'hypersensibilité peuvent mener à des réactions croisées avec d'autres antibiotiques. Des réactions allergiques sont potentiellement graves.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au sulfonamides devraient éviter d'utiliser ce médicament vétérinaire.

Si vous constatez des symptômes comme une irritation de la peau, demandez conseil immédiatement à un médecin et montrez-lui la notice.

L'utilisation de gants (p. ex. caoutchouc ou latex) et de lunettes protectrices pendant la préparation de l'eau de boisson médicinée ou du lait de remplacement est recommandée.

En cas de contact avec les yeux, laver avec abondance d'eau. Consultez immédiatement un médecin en cas d'irritation des yeux.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin.

Se laver les mains et la peau exposée immédiatement après préparation et usage du médicament vétérinaire.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement:

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Porc (porcelets sevrés et allaités, porcs à l'engraissement), bovin (veaux pré-ruminants).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)	- cristallurie ¹ - dyscrasie sanguine ²
--	--

^{1 1} Des troubles rénaux suite à la formation de cristaux dans les reins et les voies urinaires pourraient éventuellement survenir.

² Des perturbations de l'hématopoïèse et des anomalies de la formule sanguine peuvent survenir.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Cette préparation orale hydrosoluble est destinée aux jeunes animaux. Ne pas utiliser chez les femelles gestantes ou les animaux destinés à la reproduction.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Il peut exister une interaction avec des médicaments vétérinaire qui peuvent influencer le métabolisme hépatique ou la fonction hématopoïétique. Ne pas combiner avec d'autres médicaments vétérinaires.

3.9 Voies d'administration et posologie

Pour utilisation orale.

Cette poudre hydrosoluble est à diluer dans l'eau de boisson chez le porc et dans le lait de remplacement chez le veau.

La quantité d'eau de boisson médicamenteuse consommée dépend de l'état clinique des animaux. Afin d'obtenir la posologie recommandée, la concentration du médicament vétérinaire dans l'eau de boisson doit être adaptée en conséquence.

Employez de l'eau à température ne dépassant pas 75°C pour la préparation du lait reconstitué médicamenteux. La solubilité du médicament vétérinaire est de 2 g par litre de lait reconstitué.

Pour les porcelets et nourains:

5 mg de triméthoprim et 25 mg de sulfadiazine par kg de poids vif par jour, répartis en 2 prises égales, le matin et le soir.

Ceci équivaut à une dose de 1 g de poudre par 40 kg de poids vif, deux fois par jour.

La durée du traitement est de 5 jours. La solution doit être utilisée endéans les 4 heures de sa préparation.

Afin de permettre une dissolution complète du médicament vétérinaire il faut procéder comme suit:

Préparation de l'eau de boisson médicamenteuse:

- La quantité totale de médicament vétérinaire (en grammes) nécessaire pour **une journée** de traitement d'un groupe de porcs est calculée comme suit:

$0,05 \text{ mg de médicament vétérinaire/kg de poids vif par jour} \times \text{poids vif moyen des animaux à traiter}$
Consommation quotidienne moyenne de lait (artificiel) (l/animal)

= mg de médicament vétérinaire par litre de lait (artificiel)

- Peser le médicament vétérinaire de préférence sur une balance adéquate (précision ≤ 1 g de poudre).
- La quantité de poudre pesée doit tout d'abord être mouillée au moyen d'une petite quantité d'eau de boisson dans un petit récipient, p.ex. un seau. Les proportions sont de 1 ml d'eau de boisson pour 3 g de poudre. Bien mélanger afin d'obtenir une pâte homogène sans grumeaux et ne rajouter plus d'eau qu'ensuite.
- Cette quantité de pâte préparée pour le traitement d'une journée est ensuite rajoutée à l'eau de l'abreuvoir tout en remuant doucement. La quantité d'eau préparée correspondra à la quantité prise par le groupe de porcs sur la journée en deux fois (une fois le matin et une fois le soir) endéans une période d'environ 4 heures pour chaque administration.

Une solution fraîche sera préparée tous les jours.

Lors de traitement par l'eau de boisson au moyen d'une pompe doseuse avec rajoute du médicament vétérinaire en continu, la solubilisation complète du médicament vétérinaire ne peut être garantie du fait

des concentrations nécessairement élevées dans le réservoir de la pompe doseuse. Pour cela, un traitement à l'aide d'une pompe doseuse n'est pas indiqué.

Pour les veaux :

Administration orale uniquement au moyen de lait de remplacement :

12,5 mg de sulfadiazine et 2,5 mg de triméthoprime par kg de poids vif deux fois par jour à intervalle de 12 heures pendant 4 à 7 jours.

Ceci équivaut à une dose de 1g de poudre par 40 kg de poids vif deux fois par jour à intervalle de 12 heures pendant 4 à 7 jours.

Préparation du lait de remplacement médicamenteux:

- La quantité totale de médicament vétérinaire (en grammes) nécessaire pour un groupe de veaux et pour un repas peut être calculé comme suit:

0,0255 mg de médicament vétérinaire/kg de poids vif par jour x poids vif moyen des animaux à traiter
Consommation quotidienne moyenne de lait (artificiel) (l/animal)

= mg de médicament vétérinaire par litre de lait (artificiel)

- Peser le médicament vétérinaire de préférence sur une balance adéquate (précision ≤ 1 g de poudre).
- Le lait de remplacement est préparé avec de l'eau chaude à laquelle une quantité prescrite de poudre de lait est ajoutée. Afin d'assurer la bonne solubilité du médicament dans le lait de remplacement, il faut rajouter le médicament à l'eau chaude avant de rajouter la poudre de lait.
- Le lait de remplacement médicamenteux doit être employé endéans les deux heures de sa préparation. Une nouvelle solution doit être préparée chaque repas.
- Répétez ce traitement deux fois par jour pendant 4 à 7 jours.

Si aucune amélioration n'est observée après 3 jours de traitement, celui-ci ne sera poursuivi qu'après un contrôle préalable de la sensibilité bactérienne, au moyen d'un antibiogramme.

Au besoin, il est nécessaire de changer de traitement.

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Aucun connu.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Porc:

Viande et abats:

10 jours.

Veau:

Viande et abats: 12 jours.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet: QJ01EW10.

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

Le triméthoprim est utilisé en combinaison avec la sulfadiazine dans le rapport d'une part de triméthoprim pour 5 parts de sulfadiazine.

L'activité antimicrobienne de l'association est le résultat d'un effet séquentiel de blocage de la synthèse de l'acide folique bactérien par les deux substances. L'association possède une action synergique et rend possible une nette réduction du dosage des deux composants.

Le spectre antimicrobien de l'association correspond à celui de la sulfadiazine.

L'association est dès lors active contre les germes Gram-positifs et Gram-négatifs suivants, tels que *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* et *Salmonella spp.*

Une résistance acquise vis-à-vis des sulfamidés et de la triméthoprim résulte de la production d'enzymes bactériennes de résistance codés par les gènes, c.à.d une dihydroptéroate synthétase résistante aux sulfamidés et une dihydrofolate réductase résistante au triméthoprim. Ces gènes de résistance peuvent être transférés par des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, en même temps que d'autres gènes associés de la résistance à d'autres antibiotiques.

Un taux élevé de résistance acquise (jusqu'à >60%) vis-à-vis des sulfamidés potentialisés est observé pour des souches de *Escherichia coli* du porc et du veau et pour des souches de *B. bronchoseptica* du porc. Il existe des variations régionales et temporelles de la sensibilité des germes vis-à-vis des sulfamidés potentialisés. Un degré variable de résistance ou une sensibilité diminuée peut être observée pour des souches de *Salmonella* du porc et du veau, *Staphylococcus hyicus* et *Streptococcus suis*.

La résistance à un sulfamide donné implique une résistance croisée aux autres sulfamidés. La résistance au triméthoprim implique une résistance croisée aux autres antibiotiques du groupe des diaminopyrimidines.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Cette formulation orale hydrosoluble contient de la sulfadiazine sous forme de sel sodique hydrosoluble et du triméthoprim. La sulfadiazine est considérée comme un sulfamidé ayant une activité de durée relativement longue et des taux plasmatiques thérapeutiques relativement persistants. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques et elle a une bonne distribution dans la plupart des tissus et organes.

Le triméthoprim est rapidement résorbé après administration orale et est largement distribué dans le corps.

Des données bibliographiques scientifiques indiquent que suite à d'administration orale au porc, les deux composants sont rapidement presque totalement résorbés. Les taux plasmatiques maximaux sont obtenus endéans 2 à 3 heures. La biodisponibilité s'élève à 70 – 90% pour le triméthoprim et 80 – 100% pour la sulfadiazine, chez le porc non à jeun.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens, après administration du produit vétérinaire dans l'eau de boisson à raison de 15 mg de substance active par kg de poids vif, 2 x par jour pendant 5 jours successifs, avec la prise de l'entièreté de la boisson médicamenteuse se faisant en environ 4 heures, sont comme suit:

Paramètre pharmacocinétique	Triméthoprim		Sulfadiazine	
	après la première dose	après la dernière dose	après la première dose	après la dernière dose
C _{max} (µg/ml)	0,50 ± 0,13	0,56 ± 0,10	8,30 ± 1,16	9,54 ± 1,50
T _{max} (h)	3,9 ± 1,0	2,8 ± 0,9	3,9 ± 1,0	2,0 ± 0,7
t _{1/2λ} (h)	4,4 ± 1,0	5,1 ± 1,3	4,5 ± 0,8	4,3 ± 0,6
AUC _{108-∞} (µg.h/ml)	-	8,46 ± 2,04	-	127,10 ± 19,64
Steady state				
C _{ss(max)} (µg/ml)	0,58 ± 0,08		8,57 ± 0,67	

$C_{ss(min)}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,17 \pm 0,07$	$2,50 \pm 0,36$
$C_{ss(av)}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,08$	$5,60 \pm 0,45$
AUC_{ss} ($\mu\text{g.h/ml}$)	$4,51 \pm 0,92$	$67,15 \pm 5,43$

Des données bibliographiques indiquent également que la sulfadiazine se lie pour 30% aux protéines plasmatiques du porc. Le triméthoprim est très fortement lié aux protéines plasmatiques chez le porcelet nouveau-né (80%) mais endéans les 2 semaines la liaison aux protéines plasmatiques descend à 50%.

Le triméthoprim diffuse très bien dans les tissus ($V_d = \pm 2 \text{ L/kg}$). Les concentrations tissulaires dépassent en général les concentrations plasmatiques. Les concentrations les plus élevées se trouvent dans le poumon, le foie, les reins et les urines. La sulfadiazine est distribuée essentiellement dans le compartiment aqueux extracellulaire ($V_d = 0,5 - 0,6 \text{ L/kg}$). La plupart des concentrations tissulaires sont en général de 30% à 60% des concentrations plasmatiques. Des concentrations relativement élevées en sulfadiazine sont observées dans les urines ainsi que dans le liquide péritonéal et synovial.

Le triméthoprim et la sulfadiazine traversent le placenta et se retrouvent dans le lait. Des effets tératogènes ont été observés chez le rat avec le triméthoprim à partir de dosages de 100 mg/kg.

Les deux substances sont surtout métabolisées dans le foie et excrétées par les reins par filtration glomérulaire, excrétion tubulaire active et par réabsorption tubulaire passive.

Chez le porc, le triméthoprim est métabolisé surtout en 4-hydroxy- et en 3-hydroxy-métabolites qui seront ensuite excrétés dans les urines sous forme glucuronisée. Environ 13% est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

La sulfadiazine est surtout métabolisée par acétylation et par hydroxylation aromatique. Les métabolites sont excrétés sous forme non-conjugée. 30 à 40% est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Le potentiel de biodégradation du triméthoprim et de la sulfadiazine est moins développé chez le nouveau-né mais augmente avec l'âge.

Propriétés environnementales

Le triméthoprim persiste dans le sol.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 3 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 2 ans.

Conservation après solubilisation dans l'eau de boisson: 24 h.

Conservation après solubilisation dans le lait: 2 h.

5.3 Précautions particulières de conservation:

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas conserver au réfrigérateur, ne pas congeler.

Protéger de la lumière. À conserver dans un endroit sec.

Fermer le sachet soigneusement après ouverture du conditionnement primaire de façon à protéger de la lumière et de l'humidité.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Pots en polyéthylène de 500 g, 1000 g ou 2000 g.

Sachets en polyéthylène laminé de 100 g, 500 g, 1000 g ou 2000 g.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments:

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EMDOKA bv

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V203533

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation: 31/05/1999

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

08/04/2025

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).