

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

DOFATRIM-JECT, 40 mg – 200 mg, oplossing voor injectie voor runderen en varkens.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

**Per ml:**

**Werkzame bestanddelen:**

|              |        |
|--------------|--------|
| Trimethoprim | 40 mg  |
| Sulfadoxine  | 200 mg |

**Hulpstoffen:**

| Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen |
|-------------------------------------------------------------------|
| Glycerol formal                                                   |
| Propyleenglycol                                                   |
| Natriumchloride                                                   |
| Natriumhydroxide                                                  |
| Ethanolamine                                                      |
| Stikstof                                                          |
| 2-pyrrolidon                                                      |
| Water voor injecties                                              |

Heldere, geelbruine oplossing.

## 3. KLINISCHE GEGEVENS

### 3.1 Doeldiersoort(en)

Runderen en varkens.

### 3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Behandeling van infecties veroorzaakt door micro-organismen welke gevoelig zijn voor de combinatie sulfadoxine/trimethoprim en waarbij effectieve concentraties op de infectieplaats bereikt worden.

### 3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever- en nierfunctiestoornissen.  
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor sulfonamiden.  
Niet gebruiken bij dieren met afwijkingen in het bloedbeeld.

### 3.4 Speciale waarschuwingen

Daar de intraveneuze toedieningsweg risico's voor cardiorespiratoire shock inhoudt, dient deze enkel aangewend te worden bij de behandeling van acute infecties die een snelle behandeling vereisen. Het risico

inzake het optreden van deze ongewenste effecten is groter in bijzondere klimatologische omstandigheden van hoge temperatuur en hoge luchtvochtigheid.

### 3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Selectie van resistentie evolueert bij sommige micro-organismes. Het is aanbevolen om een antibiogram te maken vooraleer het diergeneesmiddel te gebruiken. Indien zich een allergische reactie voordoet moet de behandeling gestaakt worden.

#### Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

In verband met sensibilisatie en contactdermatitis dient bij de toepassing direct huidcontact vermeden te worden. Draag daartoe handschoenen.

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

### 3.6 Bijwerkingen

Runderen en varkens:

|                                                                                            |                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Onbepaalde frequentie<br>(kan niet worden geschat met behulp van de beschikbare gegevens): | Reacties rond de injectieplaats <sup>1</sup><br>Nierstoornissen (kristallurie, hematurie,...) <sup>2</sup><br>Bloedvormingstoornissen (anemie, thrombocytopenie) <sup>2</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> Na intramusculaire en subcutane toediening

<sup>2</sup> Veroorzaakt door sulfonamiden

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie ook rubriek 16 van de bijsluiters voor de desbetreffende contactgegevens.

### 3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

#### Dracht:

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht.

### 3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig toedienen met middelen die werken op het levermetabolisme of de bloedvorming. Een overmaat aan PABA in necrotische weefsels kan de werking van de combinatie beïnvloeden.

### 3.9 Toedieningswegen en dosering

Het diergeneesmiddel is een injectievloeistof voor intramusculaire, subcutane of intraveneuze toediening aan runderen en varkens in de volgende dosering:

15 mg activiteit per kg lichaamsgewicht (ca. 3 ml/50 kg).

Bij zeer ernstige ziektebeelden kan bij dieren met een lichaamsgewicht beneden de 200 kg de dosis verhoogd worden tot 25 mg activiteit per kg lichaamsgewicht.

Maximale toedieningsduur:

runderen: 5 dagen

varkens: 3 dagen

Aangeraden wordt niet meer dan 20 ml op 1 plaats te injecteren.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald worden, zodat onderdosering vermeden wordt.

### 3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

De normale dosering voor parenteraal gebruik is 10-20 mg sulfadoxine en 2-4 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht, waar de zwakste LD50 in de meest gevoelige testdiersoort (muis) 2900 mg sulfadoxine per kg lichaamsgewicht bedraagt na subcutane en intraperitoneale toediening en 200 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht bedraagt na intraveneuze toediening.

### 3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

### 3.12 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 8 dagen.

Melk: 2 dagen.

## 4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 4.1 ATCvet-code:

QJ01EW13

### 4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Sulfadoxine is een chemotherapeuticum met een grote activiteit tegen bacteriën, Rickettsiae en coccidiose. De werking is eerder bacteriostatisch dan bactericide. Het werkingsmechanisme berust op de analoge structuur van de sulfonamiden en het PABA (para-amino-benzoëzuur). In plaats van PABA wordt het sulfonamide geïncorporeerd in de synthese van foliumzuur, zodat een minderwaardig foliumzuur ontstaat. Gevoelige kiemen kunnen dit slechte foliumzuur niet meer gebruiken als groeifactor en staken hun ontwikkeling.

Trimethoprim heeft een breed antimicrobieel spectrum. Trimethoprim werkt in lage concentraties bacteriostatisch, terwijl hogere concentraties een bactericide effect hebben. Het werkingsmechanisme van trimethoprim berust op remming van het enzym dihydrofolaatreductase. Hierdoor wordt de omzetting van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur geremd en aldus de DNA-vorming belemmerd. Deze remming berust op de structurele analogie van trimethoprim met de pteridine helft uit dihydrofoliumzuur. Het is uiteindelijk de beperkte beschikbaarheid aan thymine C in het biologische midden dat verantwoordelijk is voor de activiteit van deze substantie in vivo.

Beide componenten grijpen op verschillende stadia in op de purinesynthese van bacteriën, waardoor een dubbele blokkade wordt bewerkstelligd.

De combinatie van trimethoprim en sulfadoxine heeft een synergistische en in vele gevallen bactericide werking tegen de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, met uitzondering van sommige anaërobe kiemen (*Clostridium* spp), *Pseudomonas aeruginosa*, spirochetten, *Chlamydia* en *Mycoplasmen*.

Uit recente in vitro studies (DGZ 2010) blijkt dat:

- bij *E. coli*: resistentie 65% (varkens) en 71% (runderen)
- bij *Salmonella*: resistentie 39% (varkens) en 13% (runderen)
- bij *Pasteurella multocida*: resistentie 13% (varkens) en 4% (runderen)
- bij *Mannheimia haemolytica*: 100% gevoelig
- bij *Actinobacillus pleuropneumoniae*: 1% resistentie

### 4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Sulfadoxine en trimethoprim worden na i.m. toediening snel en nagenoeg volledig geresorbeerd vanuit de injectieplaats.

Sulfadoxine en trimethoprim verdelen zich snel en goed over de verschillende organen, waarbij weefselconcentraties voor sulfadoxine veelal lager zijn dan de gelijktijdige plasmawaarden ( $V_d < 1$  l/kg), terwijl deze voor trimethoprim hoger zijn ( $V_d > 1$  l/kg).

Sulfadoxine wordt in de lever omgezet door acetylering, hydroxylering, glucuronidering en sulfaatestervorming. Trimethoprim wordt in de lever in belangrijke mate gemetaboliseerd. Belangrijke metabole routes zijn O-methylering, N-oxydatie in de ringstructuur en alfa-hydroxylering.

Sulfonamiden worden voornamelijk via de urine uitgescheiden. Gal, faeces, melk en zweet zijn excretieroutes van minder belang. De renale klaring van de N4-acetyl- en hydroxy-metabolieten is ca. 10 maal hoger dan deze van de moederstof. Bij de meeste diersoorten wordt meer dan 50% van de toegediende dosis trimethoprim onveranderd in de urine uitgescheiden, terwijl een klein deel via de faeces het lichaam verlaat.

De voornaamste farmacokinetische parameters voor het diergeneesmiddel na i.v. toediening:

|                                 | SULFADOXINE    |                         |                      | TRIMETHOPRIM   |                         |                    |
|---------------------------------|----------------|-------------------------|----------------------|----------------|-------------------------|--------------------|
|                                 | Vd<br>l/kg     | T <sub>1/2</sub><br>uur | Cl<br>l/(min*kg)     | Vd<br>l/kg     | T <sub>1/2</sub><br>Uur | Cl<br>l/(min*kg)   |
| Niet-herk.<br>Kalveren<br>(n=3) | 0,37 ±<br>0,03 | 11,1 ±<br>0,7           | 0,00045 ±<br>0,00005 | 1,77 ±<br>0,25 | 1,46 ±<br>0,23          | 0,0140 ±<br>0,0006 |
| Varkens<br>(n=8)                | 0,38 ±<br>0,04 | 7,93 ±<br>1,09          | 0,033 ±<br>0,005     | 2,32 ±<br>1,29 | 2,52 ±<br>0,89          | 0,017 ±<br>0,004   |

Bij kalveren is de absolute biologische beschikbaarheid na i.m. toediening van het diergeneesmiddel 86% voor zowel sulfadoxine als trimethoprim. Na i.m. injectie van het diergeneesmiddel in een dosis van 1 ml per 15 kg LG worden maximale plasmaspiegels van 27 mg sulfadoxine/l en 0,4 mg trimethoprim/l bereikt na ca 5 uur voor sulfadoxine en ca 3 uur voor trimethoprim.

Bij varkens is de absolute biologische beschikbaarheid na i.m. toediening van het diergeneesmiddel 94% voor sulfadoxine en 62% voor trimethoprim. Na i.m. injectie van het diergeneesmiddel in een dosis van 1 ml per 15 kg LG worden maximale plasmaspiegels van 28 mg sulfadoxine/l en 0,8 mg trimethoprim/l bereikt na ca 3 uur voor sulfadoxine en ca 2 uur voor trimethoprim.

## **5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **5.1 Belangrijke onverenigbaarheden**

Geen bekend.

### **5.2 Houdbaarheidstermijn**

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 5 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

### **5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

### **5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

De verpakking bestaat uit een bruine glazen injectieflacon afgesloten met een rubberen dop en aluminium kapje.

De inhoud van de flacon is 100 of 250 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel**

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

## **6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dopharma Research B.V.

## **7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE-V215555

**8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING**

Datum van eerste vergunningverlening: 17/07/2000

**9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE  
PRODUCTKENMERKEN**

25/04/2023

**10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).