

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

DOFATRIM-JECT, 40 mg – 200 mg, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

trimethoprim 40 mg

sulfadoxine 200 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Runderen en varkens.

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

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

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever- en nierfunctiestoornissen.

Niet gebruiken bij dieren waarvan sulfonamide-gevoeligheid bekend is.

Niet gebruiken bij dieren met afwijkingen in het bloedbeeld.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Daar de intraveneuze toedieningsweg risico's voor cardio-respiratoire 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.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Selectie van resistentie evolueert bij sommige micro-organismen. 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.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Na intramusculaire en subcutane toediening kunnen lokale weefselreacties rond de injectieplaats voorkomen.

Sulfonamiden kunnen nierstoornissen (kristallurie, hematurie,...) of bloedvorming stoornissen (anemie, thrombocytopenie) veroorzaken.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Niet gebruiken tijdens dracht.

4.8 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.

4.9 Dosering en toedieningsweg

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 correcte dosering te garanderen, moet het lichaamsgewicht van de dieren zo accuraat mogelijk bepaald worden, zodat onderdosering vermeden wordt.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

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.

4.11 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval:	8 dagen.
Melk:	2 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica

ATCvet-code: QJ01EW13

5.1 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*, spirocheten, *Chlamydia* en *Mycoplasma*.

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

5.2 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 l/kg	T _{1/2} uur	Cl l/ (min*kg)	Vd l/kg	T _{1/2} Uur	Cl l/ (min*kg)
Niet-herk.	0,37 ±	11,1 ±	0,00045 ±	1,77 ±	1,46 ±	0,0140 ±
Kalveren	0,03	0,7	0,00005	0,25	0,23	0,0006

(n=3)						
Varkens	0,38 ±	7,93 ±	0,033 ±	2,32 ±	2,52 ±	0,017 ±
(n=8)	0,04	1,09	0,005	1,29	0,89	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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol formal
 Propyleenglycol
 Natriumchloride
 Natriumhydroxide
 Ethanolamine
 2-pyrrolidon
 Water voor injecties.

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 5 jaar.
 Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 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.

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

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dopharma Research B.V.

Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V215555

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 17 juli 2000

Datum van laatste verlenging: 10/01/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

29/01/2019

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Op diergeneeskundig voorschrift