

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TRIMAZIN 30 %, 250 mg/g + 50 mg/g, poeder voor gebruik in het drinkwater/in het voer voor varkens en in de melk voor niet-herkauwende kalveren

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame bestanddelen:

Per gram:

250 mg sulfadiazine als natriumsulfadiazine

50 mg trimethoprim

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Natriumlaurylsulfaat
Lactosemonohydraat

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Niet-herkauwend kalf, varken

3.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Behandeling van infecties veroorzaakt door kiemen gevoelig voor trimethoprim/sulfadiazine voor zover de farmacokinetiek van het antibioticum toelaat dat therapeutische concentraties bereikt worden op de plaats van de infectie.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

De gevoeligheid van kiemen voor het diergeneesmiddel kan variëren in de tijd. Voorafgaandelijk aan de behandeling kan een antibiogram noodzakelijk zijn.

Gedurende de hele behandelingsperiode moet er water ter beschikking staan van de dieren om kristalurie te vermijden.

Gebruik van het diergeneesmiddel dat afwijkt van de instructies gegeven in de SKP kan de prevalentie van bacteriën resistent aan sulfonamiden en/of trimethoprim verhogen, en kan het effect van een behandeling met stoffen van dezelfde klasse verminderen door mogelijke kruisresistentie.

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

Tijdens het mengen van het poeder dient direct contact met de huid en ook stofinhalatie te worden vermeden.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor trimethoprim of sulfonamiden moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Was de handen na gebruik.

In geval van contact met de ogen of de huid, was onmiddellijk met water.

Draag geschikte handschoenen en beschermende kledij.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Niet-herkauwend kalf, varken

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Overgevoeligheidsreacties Nieraandoeningen Haematurie, Kristalurie, Anemie, Thrombocytopenie
--	--

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 of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiters voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Niet van toepassing voor kalveren.

Kan tijdens de lactatie bij varkens worden gebruikt.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht bij varkens.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet combineren met andere diergeneesmiddelen.

Er kan een interactie optreden tijdens de simultane behandeling met actieve componenten die een invloed hebben op het metabolisme van de lever of de haematopoietische functie.

Procainezouten en foliumzuur hebben een antagonistisch effect op sulfonamiden.

Salicylaten verhogen het effect van sulfonamiden door verdringing uit hun plasma-eiwitbinding.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Toediening in het drinkwater/in het voer voor varkens.

Toediening in de melk voor niet-herkauwende kalveren.

De dosis bedraagt 30 mg actieve stoffen per kg lichaamsgewicht (= 25 mg/kg sulfadiazine en 5 mg/kg trimethoprim) per dag gedurende 7 opeenvolgende dagen bij kalveren en gedurende 3 tot 5 dagen bij varkens. Dit komt overeen met 1 g poeder per 10 kg lichaamsgewicht per dag.

Deze dagdosis wordt bij voorkeur verdeeld over 2 gelijke doses die dan om de 12 uren worden toegediend.

Het poeder wordt ter behandeling van het kalf in de melk of de kunstmelk gemengd.

Ter behandeling van het varken wordt het poeder grondig in het varkensvoer gemengd of gemengd in het drinkwater.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

De inname van gemedicineerd voer en water hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen moet de concentratie van trimethoprim/sulfadiazine mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.

Voor elke orale toediening zal een verse oplossing bereid worden.

Het gebruik van op de juiste wijze gekalibreerde meetapparatuur wordt aangeraden.

Het diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend voor de behandeling van dieren die individueel gevoerd worden of een kleine groep dieren waarbij de opname door individuele dieren effectief kan worden gecontroleerd.

Gebruik bij kalveren:

Het poeder wordt ter behandeling van het kalf in de melk of de kunstmelk gemengd.

Gebruik in het drinkwater bij varkens:

Bij toediening via het drinkwater moet, op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, de precieze totale hoeveelheid diergeneesmiddel nodig voor de behandeling van een groep dieren voor een halve dag (12 u) worden berekend met de volgende formule:

$$\text{Aantal g diergeneesmiddel per 12 u} = \frac{0,1 \text{ (g/kg)} \times \text{gemiddeld lichaamsgewicht (kg)} \times \text{aantal dieren}}{2}$$

Deze hoeveelheid dient eerst opgelost te worden in een klein volume warm water (50-55°C), waarbij gedurende 5 minuten krachtig geroerd wordt (bv. door middel van een staafmixer). De hoeveelheid warm water nodig voor deze vooroplossing kan als volgt berekend worden:

$$\text{Aantal liter te bereiden vooroplossing} = \frac{\text{Aantal g diergeneesmiddel per 12 u}}{15}$$

Op deze manier wordt een vooroplossing bekomen met een maximale concentratie van 15 gram diergeneesmiddel per liter. Omwille van oplosbaarheid mag deze maximale concentratie niet overschreden worden.

Deze vooroplossing wordt vervolgens al roerend toegevoegd aan een voorraadvat, waardoor een hoeveelheid gemedicineerd drinkwater bekomen wordt dat dient geconsumeerd te worden door de varkens binnen de 4 uur.

Tussen twee medicatieperiodes van 4 uur in, wordt niet-gemedicineerd drinkwater verstrekt.

Toediening met het voeder bij varkens:

Wanneer het diergeneesmiddel aan het diervoeder (meelvorm) wordt toegevoegd, kan homogeniteit verkregen worden door het diergeneesmiddel grondig te mengen door middel van een geschikte menginstallatie of te mengen met behulp van een betonmolen gedurende minimum 10 minuten. Na opmengen blijft het diergeneesmiddel gedurende 24 uur stabiel in het gemedicineerde voedsel, wat overeenkomt met een dagrantsoen.

Er kan ook gebruik gemaakt worden van een in-lijn (tussen voorraadsilo en de voederbak) gemonteerd doseerapparaat voor voedermedicatie waarbij het diergeneesmiddel in poedervorm nauwkeurig kan gedoseerd worden.

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

Geen andere ongewenste effecten dan deze vermeld onder de rubriek bijwerkingen worden verwacht na toediening van een overdosis.

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:

Kalveren: 7 dagen

Varkens: 12 dagen

4. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

4.1 ATCvet-code: QJ01EW10

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Het diergeneesmiddel is een combinatiepreparaat van twee antimicrobiële stoffen, nl. sulfadiazine en trimethoprim, in de verhouding van 5:1.

Sulfonamiden remmen de bacteriële synthese van dihydrofoliumzuur uit p-aminobenzoëzuur door competitieve inhibitie.

Trimethoprim remt de werking van het enzyme dihydrofoliumzuurreductase dat dihydrofoliumzuur reduceert tot tetrahydrofoliumzuur.

De actieve bestanddelen interfereren dus op twee verschillende niveaus met de synthese van tetrahydrofoliumzuur dat als co-factor fungeert bij de bacteriële synthese van DNA en RNA.

Deze dubbele inhibitie resulteert in een synergistisch en een snel bactericied effect tegenover verschillende Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën zoals *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Actinomyces spp.*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Resistentie tegenover sulfonamiden en trimethoprim ontwikkelt zich vooral door overdracht van R-plasmiden. Er bestaat kruisresistentie tussen sulfonamiden enerzijds en tussen trimethoprim en andere dihydrofolaatreductase-remmers anderzijds. De graad van resistentie tegenover sulfonamiden is over het algemeen duidelijk meer uitgesproken dan tegenover de combinatie van sulfonamiden met trimethoprim.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

a) Resorptie, plasmakinetiek

Beide componenten worden na orale toediening redelijk goed geresorbeerd bij niet-ruminerende kalveren. Na een orale dosering van 30 mg van de actieve combinatie per kg/dag bij jonge kalveren werden reeds na 1 u therapeutische bloedspiegels van 5,9 µg/ml waargenomen die een steady state waarde bereikten van 22 µg/ml na 3 dagen. De C_{max} en T_{max} voor sulfadiazine bedraagt resp. $6,75 \pm 1,45$ µg/ml en $4,60 \pm 0,99$ h, terwijl deze parameters voor trimethoprim resp. $0,214 \pm 0,157$ µg/ml en $3,22 \pm 1,19$ h bedragen. Beide stoffen vertonen eenzelfde farmacokinetisch patroon. De biologische beschikbaarheid voor sulfadiazine is 89,6 % en voor trimethoprim 55,4%.

Bij varkens worden beide componenten na orale toediening van het diergeneesmiddel snel en uitstekend geresorbeerd (Biologische beschikbaarheid: Sulfadiazine: $\pm 100\%$; Trimethoprim: $\pm 73\%$). De resorptie wordt weinig beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het spijsverteringskanaal. Na enkelvoudige orale toediening van het diergeneesmiddel aan een dosering van 1 g per 10 kg LG (30 mg actieve stof/kg LG) aan niet uitgevaste varkens bedragen de gemiddelde (n=8) farmacokinetische parameters voor sulfadiazine: $C_{max} = 29,51 \pm 8,26$ µg/ml; $T_{max} = 2,19 \pm 0,82$ h; $t_{1/2\ el} = 2,63$ h. De gemiddelde farmacokinetische parameters voor trimethoprim bedragen: $C_{max} = 1,20 \pm 0,29$ µg/ml; $T_{max} = 1,80 \pm 0,60$ h; $t_{1/2\ el} = 2,73$ h.

Na herhaalde toediening van het diergeneesmiddel poeder met het voeder aan de aanbevolen dosering van 15 mg actieve stof per kg lichaamsgewicht tweemaal per dag met intervallen van 12 uur gedurende 5 dagen fluctueren de gemiddelde plasmaconcentraties tussen de behandelingen in (d.w.z. 6 uur na elke behandeling) tussen 4,16 en 7,60 µg/ml voor sulfadiazine en tussen 0,24 en 0,39 µg/ml voor trimethoprim.

b) **Distributie**

Zowel trimethoprim als sulfadiazine verdelen zich goed in de lichaamsweefsels. De hoogste concentraties worden bereikt in de nieren, de longen en de lever. Het distributievolume van sulfadiazine bedraagt ca 0,75 L/kg bij het rund, respectievelijk ca 0,5-0,6 L/kg bij het varken en zijn proteïnebinding ca 25 % bij het rund en ca 30 % bij het varken. Het distributievolume van trimethoprim bedraagt 1,14 L/kg bij het rund en ca 2 L/kg bij het varken. Het wordt dus veel beter verdeeld in de weefsels dan sulfadiazine. De plasma proteïnebinding van trimethoprim is zeer hoog bij pasgeboren biggen (75-85 %), maar daalt vervolgens binnen de 1 à 2 weken tot 45-50 %.

c) **Metabolisme**

Sulfadiazine wordt intensief gemetaboliseerd door oxydatie en acetylering tot 5 inactieve metabolieten. Trimethoprim wordt bij runderen voor 97 % gemetaboliseerd door N-oxydatie, O-demethylering en alfa-hydroxylatie.

Bij varkens gebeurt de biodegradatie van sulfadiazine voornamelijk door acetylatie en in mindere mate door aromatische hydroxylatie. Biodegradatie van trimethoprim gebeurt hoofdzakelijk door oxydatie en daaropvolgende conjugatie.

d) **Eliminatie**

Beide stoffen worden vooral door de nieren uitgescheiden en dit is het resultaat van glomerulaire filtratie, tubulaire herresorptie en actieve secretie. Een klein gedeelte wordt ook langs de faeces uitgescheiden. De biologische halfwaardetijden bij het kalf bedragen 3 h voor trimethoprim en 10,7 h voor sulfadiazine na orale toediening. Bij varkens bedraagt de plasmahalfwaardetijd zowel voor sulfadiazine als voor trimethoprim ongeveer 2,5 tot 3 h.

e) **Farmacokinetische voordelen van de combinatie**

Trimethoprim en sulfadiazine hebben veel farmacokinetische eigenschappen gemeen en vertonen eenzelfde farmacokinetisch patroon. Trimethoprim heeft een groter distributievolume en concentreert zich beter in de weefsels dan sulfadiazine. Om deze reden werden de componenten in de verhouding 1:5 gemengd. De farmacokinetische parameters van beide componenten worden onderling niet beïnvloed.

Milieukeurmerken

Trimethoprim persisteert in de grond.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Er is geen informatie beschikbaar over mogelijke interacties of onverenigbaarheden van dit diergeneesmiddel als het oraal wordt toegediend door het te mengen met drinkwater of brijvoer dat biociden, voeradditieven of andere stoffen die in drinkwater worden gebruikt bevat.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

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

Houdbaarheid na oplossing in drinkwater: 4 uur.

Houdbaarheid na opmengen in het voer: 24 uur.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Op een droge plaats bewaren. Bescherm tegen licht.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aluminium-gelamineerde zakken met 100 g, 250 g, 500 g en 1 kg.

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

Kela nv

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

BE-V166957

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 18/10/1994

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

23/12/2025

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>).