

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

-

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL:

EMDOTRIM 60%, 100 mg/g; 543,95 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater of kunstmelk
Trimethoprimum + Sulfadiazinum natricum

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:**Per gram:****Werkzame bestanddelen:**

Trimethoprimum 100 mg

Sulfadiazinum 500 mg eq. 543,95 mg Sulfadiazinum natricum

Hulpstoffen:

Lactosum

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM:

Homogeen, wit tot lichtgeel poeder voor gebruik in drinkwater of kunstmelk.

4. KLINISCHE GEGEVENS:**4.1 Doeldiersoorten:**

Varken (gezoogde en gespeende biggen, vleesvarkens), rund (pre-ruminerende kalveren).

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

Behandeling van infecties veroorzaakt door trimethoprim/sulfadiazine gevoelige kiemen bij het varken, rekening houdend met het vermogen van het antibioticum, op basis van zijn farmacokinetische eigenschappen, de plaats van infectie in werkzame concentraties te bereiken.

Rund:

Behandeling en metafylaxie van infecties van het ademhalingsstelsel en het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door trimethoprim/sulfadiazine gevoelige kiemen. De aanwezigheid van de ziekte in de groep dient aangetoond te zijn vóór de behandeling.

4.3 Contra-indicaties:

Dit preparaat niet gebruiken:

- bij ernstige hepatische- en renale- insufficiëntie.
- bij haematopoiëtische afwijkingen.
- bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is:

Ernstig zieke dieren kunnen een verminderde eetlust vertonen en minder water drinken. Indien nodig dient de concentratie van het diergeneesmiddel in het drinkwater te worden aangepast om een correcte dosering te garanderen. Een te hoge concentratie van het diergeneesmiddel kan de inname van het gemedicineerde drinkwater verminderen vanwege de smaak. Drinkwateropname dient derhalve goed opgevolgd te worden. Bij onvoldoende drinkwateropname dienen varkens parenteraal behandeld te worden.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik:**Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:**

Voor het vermijden van eventuele kristallisatie in nieren en urinewegen, moet steeds voldoende drinkwater ter beschikking staan.

Het gelijktijdig gebruik van gepotenteerde sulfonamiden met alfa-2-agonisten kan hartritmestoornissen met fatale gevolgen veroorzaken.

De gevoeligheid van bacteriën tegenover gepotentieerde sulfonamiden kan schommelen in functie van tijd en streek. Daarom wordt aangeraden om bacteriologische stalen te nemen en de kiemgevoeligheid na te gaan. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionale of op bedrijfsniveau bekomen) epidemiologische informatie met betrekking tot de kiemgevoeligheid van de ziekteverwekker(s).

Onoordeelkundig gebruik van dit diergeneesmiddel kan het voorkomen van bacteria die resistent zijn tegenover trimethoprim, sulfadiazine of hun combinatie bevorderen. Hierdoor kan ook de effectiviteit van andere sulfonamiden, aminopyrimidine-antibiotica en combinatieproducten verminderen en dit omwille van het bestaan van kruisresistentie. Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient rekening gehouden te worden met het officiële, nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

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

Sulfonamiden kunnen overgevoeligheidsreacties (allergie) veroorzaken ten gevolge van injectie, inhalatie, orale opname of huidcontact. Overgevoeligheidsreacties kunnen leiden tot kruisreacties met andere antibiotica. Allergische reacties kunnen mogelijk ernstig zijn.

Werk niet met dit diergeneesmiddel als u overgevoelig bent tegenover sulfonamiden. Indien u na blootstelling symptomen vertoont zoals huidirritatie, dient u medisch advies in te winnen en uw arts deze bijsluiter te tonen.

Draag beschermende handschoenen (bv rubber of latex) en een beschermende bril tijdens de bereiding van het gemedicineerde drinkwater of de kunstmelk.

In geval van oogcontact, de ogen overvloedig spoelen met zuiver water. Roep medische hulp in bij irritatie van de ogen.

U dient medisch advies in te winnen na accidentele orale opname.

Handen en blootgestelde huid onmiddellijk wassen na bereiding en gebruik van het diergeneesmiddel.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst):

Er werden bij het varken nog geen neveneffecten gerapporteerd ten gevolge van orale toediening.

Kalf: geen, voor zover bekend.

Nierstoornissen door vorming van kristallen in de nieren en urinewegen (kristaluria) en storingen van de bloedcelvorming (hematopoïesis) en het bloedbeeld kunnen mogelijk optreden.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg:

Dit orale wateroplosbare preparaat is bedoeld voor gebruik bij jonge dieren. Niet voor gebruik bij drachtige dieren en fokdieren.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Er is een mogelijke interactie met diergeneesmiddelen die inwerken op het hepatisch metabolisme of de haematopoïetische functie. Niet combineren met andere diergeneesmiddelen.

4.9 Dosering en toedieningsweg:

Dit wateroplosbaar poeder kan worden gebruikt via oplossen in het drinkwater van varkens en in de kunstmelk van kalveren.

Voor het aanmaken van gemedicineerde kunstmelk dient water gebruikt te worden dat niet warmer is dan 75°C. De oplosbaarheid van EMDOTRIM 60% bedraagt 2g per liter kunstmelk.

Voor biggen en lopers:

30 mg trimethoprim/sulfadiazine combinatie per kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over 2 gelijke doses, 's morgens en 's avonds.

Dit komt overeen met een dosis van 1 gram poeder per 40 kg lichaamsgewicht, tweemaal daags.

De duur van de behandeling bedraagt 5 dagen. De gebruiksoptlossing dient binnen de 4 uren opgebruikt te worden.

De opname van gemedicineerd drinkwater is afhankelijk van de klinische conditie van de dieren. Om een correcte dosering te bekomen moet de concentratie EMDOTRIM 60% in het drinkwater overeenkomstig aangepast worden.

Om zo juist mogelijk te doseren, dient het lichaamsgewicht van de dieren zo accuraat mogelijk te worden bepaald, dit om een eventuele onderdosering te vermijden.

De benodigde hoeveelheid EMDOTRIM 60% poeder voor de behandeling van één of meerdere dieren dient zorgvuldig te worden afgewogen op een gekalibreerde weegschaal (accuraatheid van de weegschaal $\leq 0,05$ g).

De volgende procedure moet gevolgd worden om een volledige oplosbaarheid van het diergeneesmiddel te bekomen.

Bereiding van het gemedicineerd drinkwater:

- De totale hoeveelheid EMDOTRIM 60% poeder (in gram) die nodig is voor een groep varkens **voor één dag** wordt als volgt berekend:
 $0,05$ (= dosering EMDOTRIM 60% in gram/kg LG/dag) X gemiddeld lichaamsgewicht in kg X aantal te behandelen varkens.
- Weeg de berekende hoeveelheid diergeneesmiddel bij voorkeur af op een geschikte weegschaal (nauwkeurigheid ≤ 1 gram poeder).
- De afgewogen hoeveelheid poeder dient eerst bevochtigd te worden met een kleine hoeveelheid drinkwater in een kleine recipiënt zoals een emmer. Gebruik hiervoor slechts één (1) ml drinkwater per drie (3) gram poeder. Goed roeren tot een homogene pap zonder klonters wordt bekomen. Voeg daarna pas meer water aan deze pap toe.
- Vervolgens wordt deze mengeling bereid voor één dag onder langzaam roeren toegevoegd aan een hoeveelheid drinkwater in een medicatietank die door de ganse groep varkens in twee toedieningen van twee gelijke delen telkens ('s morgens en 's avonds) binnen een tijdspanne van ongeveer 4 uur wordt opgenomen.
- Iedere dag dient een verse oplossing te worden bereid.

Bij drinkwatermedicatie met EMDOTRIM 60% via een doseerpomp met continue medicijntoevoeging kan een volledige oplossing van het diergeneesmiddel bij de gebruikelijke, hoge concentraties in het doseerpompreservoir niet gegarandeerd worden. Behandeling met behulp van doseerpompen is daarom niet aangeraden.

Voor kalveren:

Orale toediening enkel en alleen via de kunstmelk:

12,5 mg sulfadiazine en 2,5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht tweemaal per dag met een interval van 12 uur gedurende 4 tot 7 dagen.

Dit komt overeen met een dosis van 1 gram poeder per 40 kg lichaamsgewicht om de 12 uur toe te dienen gedurende 4 tot 7 dagen.

Bereiding van de gemedicineerde kunstmelk:

- De totale hoeveelheid EMDOTRIM 60% poeder (in gram) die nodig is voor een groep kalveren **voor één maaltijd** wordt als volgt berekend: **$0,025$ (= dosering EMDOTRIM 60% in gram/kg LG) X gemiddeld lichaamsgewicht in kg X aantal te behandelen kalveren.**
- De berekende hoeveelheid diergeneesmiddel wordt bij voorkeur afgewogen op een geschikte weegschaal (nauwkeurigheid ≤ 1 gram poeder).
- Kunstmelk wordt aangemaakt met warm water waaraan een voorgeschreven hoeveelheid melkpoeder wordt toegevoegd. Om een goede oplosbaarheid van het geneesmiddel in de kunstmelk te bekomen dient de berekende hoeveelheid product eerst te worden toegevoegd en gemengd met het warm water vooraleer het melkpoeder wordt toegevoegd.

- De gemedicineerde kunstmelk dient binnen de 2 uur na aanmaak opgebruikt te worden. Elke maaltijd dient een verse oplossing te worden bereid.
- Deze behandeling tweemaal per dag gedurende 4 tot 7 dagen herhalen.

Indien er bij een behandeling binnen de 3 dagen geen verbetering optreedt, dient deze behandeling enkel te worden voortgezet na voorafgaandelijke controle van de kiemgevoeligheid d.m.v. een antibiogram. Desgevallend moet naar een andere therapie worden overgeschakeld.

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

Geen, voor zover bekend.

Gezien de relatief geringe toxiciteit van deze chemotherapeutica, is de kans op toxische effecten ten gevolge van overdosering gering.

4.11 Wachtijd(en)

Varken: Vlees en slachtafval: 10 dagen.

Kalf: Vlees en slachtafval: 12 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN:

- Werkzame bestanddelen: sulfadiazine en trimethoprim.
- Farmacotherapeutische groep: antibacterieel middel voor systemisch gebruik.
- Combinatie van een sulfonamide en trimethoprim, een diaminopyrimidine antibioticum.
- ATCvet-code: QJ01EW10.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen:

Trimethoprim wordt gebruikt in combinatie met sulfadiazine in een mengverhouding van 1 deel trimethoprim en 5 delen sulfadiazine.

Het antimicrobiële werkingsmechanisme van de combinatie berust op een blockerend sequentie-effect van de beide substanties bij de bacteriële foliumzuursynthese. De combinatie bezit een synergistische werkingsintensiteit en maakt een duidelijke dosisreductie van de beide componenten mogelijk.

Het antimicrobiële spectrum van de combinatie is gelijk aan dat van het sulfadiazine.

De combinatie is aldus werkzaam tegen de volgende gram-postieve en gram-negatieve bacteriën, zoals *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* en *Salmonella spp.*

Verworven resistentie tegenover sulfonamiden en trimethoprim treedt vooral op door de productie van gen-gecodeerde resistentie enzymen (dihydropteraatsynthetase-enzyme voor sulfonamiden en dihydrofoliumzuurreductase-enzyme voor trimethoprim). Deze resistentie genen kunnen samen met andere genen die geassocieerd worden met resistentie voor andere antibiotica worden overgedragen via mobiele genetische elementen zoals plasmiden.

Een hoge graad van verworven resistentie (tot >60%) tegenover gepotentieerde sulfonamiden werd waargenomen voor stammen van *E. Coli* van het varken en het kalf en *B. bronchoseptica* bij het varken. De gevoeligheid van bacteriën tegenover gepotentieerde sulfonamiden kan schommelen in functie van tijd en streek. Een variabele graad van resistentie of een verminderde gevoeligheid kon worden vastgesteld voor stammen van *Salmonella* bij rund en varken, *Staphylococcus hyicus* en *Streptococcus suis*.

Er bestaat volledige kruisresistentie tussen de sulfonamiden enerzijds en tussen trimethoprim en andere diaminopyrimine-antibiotica anderzijds.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen:

Deze orale wateroplosbare formulatie bevat sulfadiazine in de vorm van zijn wateroplosbaar natriumzout en trimethoprim. Sulfadiazine wordt beschouwd als een middel-lang werkend sulfonamide met een redelijk lange persistentie van plasmaspiegels, met een hoge binding aan de plasma-eiwitten en een goede verdeling in de meeste weefsels en organen. Trimethoprim wordt na orale toediening snel geresorbeerd. Het wordt uitgebreid over het lichaam verdeeld.

Uit wetenschappelijke literatuurgegevens blijkt dat bij orale toediening aan varkens beide componenten snel en bijna volledig geresorbeerd worden. Maximale plasma concentraties worden voor beide componenten na ongeveer 2 tot 3 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid bij niet-uitgevaste varkens bedraagt 70 tot 90% voor trimethoprim en 80 tot 100% voor sulfadiazine.

Na toediening van het diergeneesmiddel met het drinkwater aan een dosering van 15 mg actieve substantie per kg LG tweemaal per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen en een volledige opname van het gemedicineerd drinkwater in ongeveer 4 uur bedragen de gemiddelde farmacokinetische parameters:

Farmacokinetische parameter	Trimethoprim		Sulfadiazine	
	Na 1 st dosis	Na laatste dosis	Na 1 st dosis	Na laatste dosis
C _{max} (µg/ml)	0,50 ± 0,13	0,56 ± 0,10	8,30 ± 1,16	9,54 ± 1,50
T _{max} (hr)	3,9 ± 1,0	2,8 ± 0,9	3,9 ± 1,0	2,0 ± 0,7
t _{1/2k} (hr)	4,4 ± 1,0	5,1 ± 1,3	4,5 ± 0,8	4,3 ± 0,6
AUC _{108-∞} (µg.hr/ml)	-	8,46 ± 2,04	-	127,10 ± 19,64
Steady state parameters				
C _{ss(max)} (µg/ml)	0,58 ± 0,08		8,57 ± 0,67	
C _{ss(min)} (µg/ml)	0,17 ± 0,07		2,50 ± 0,36	
C _{ss(av)} (µg/ml)	0,38 ± 0,08		5,60 ± 0,45	
AUC _{ss} (µg.hr/ml)	4,51 ± 0,92		67,15 ± 5,43	

Verder blijkt uit wetenschappelijke literatuur dat sulfadiazine voor ongeveer 30% aan de serumeiwitten van varkens gebonden wordt. De serumproteïnebinding van trimethoprim is zeer hoog bij pasgeboren biggen (80%) maar daalt binnen de 2 weken tot ongeveer 50%.

Trimethoprim dringt zeer goed door in de weefsels ($V_d = \pm 2$ L/kg). De weefselconcentraties liggen doorgaans hoger dan in het plasma. De hoogste concentraties worden bereikt in de longen, lever, nieren en urine. Sulfadiazine wordt hoofdzakelijk over het extracellulaire lichaamswater verdeeld ($V_d = 0.5 - 0.6$ L/kg). De concentraties in de meeste weefsels bedragen 30% tot 60% van de vigerende

plasmaspiegels. Relatief hoge sulfadiazine concentraties worden waargenomen in de urine, het peritoneale en synoviale vocht. Zowel het trimethoprim als het sulfadiazine penetreren doorheen de placenta bij drachtige dieren, alsook tot in de melk. Bij trimethoprim zijn teratogene effecten aangetoond bij ratten, met doseringen vanaf 100 mg per kg.

Beide componenten worden in belangrijke mate gemetaboliseerd in de lever en worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie, actieve tubulaire excretie en passieve tubulaire reabsorptie.

Trimethoprim wordt bij varkens hoofdzakelijk omgezet tot de 4-hydroxy- en 3-hydroxy-metabolieten die vervolgens voor het grootste deel in gegluconiseerde vorm met de urine worden uitgescheiden. Ongeveer 13% wordt als onveranderd trimethoprim met de urine uitgescheiden.

Sulfadiazine wordt hoofdzakelijk door acetylatie en aromatische hydroxylatie omgezet waarna de metabolieten in ongeconjugeerde vorm worden uitgescheiden. Dertig tot 40% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Het vermogen tot biodegradatie van trimethoprim en sulfadiazine is minder ontwikkeld bij pasgeboren dieren maar stijgt snel met het ouder worden.

Milieukenmerken

Trimethoprim persisteert in de grond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS:

6.1 Lijst van hulpstoffen:

- Lactosum
- Silica collidalis anhydrica

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn:

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 24 maanden.

Houdbaarheid na oplossen in het drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na oplossen in de kunstmelk: 2 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren:

Niet bewaren boven 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bescherm tegen licht. Op een droge plaats bewaren.

De zak goed sluiten na het openen van de primaire verpakking om contact met lucht en vocht te vermijden.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking:

Polyethyleen dozen met 500 g, 1000 g of 2000 g.

Polyethyleen laminaatzakken met 100 g, 500 g, 1000 g of 2000 g.

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:

EMDOKA bvba, John Lijsenstraat 16, B-2321 Hoogstraten

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

BE-V203533

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING:

Datum van eerste vergunningverlening: 31/05/1999

Datum van laatste verlenging: 15/06/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

28/09/2018

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.