

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

TRIMAZIN 30 %, poudre pour administration dans le lait ou l'eau de boisson, pour porcs et veaux pré-ruminants

Sulfadiazinum - trimethoprimum

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substances actives :

Natrii sulfadiazinum eq. sulfadiazinum 250 mg - Trimethoprimum 50 mg/g

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour administration dans le lait ou l'eau de boisson

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Veau pré-ruminant, porc

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement des infections causées par des germes sensibles à la combinaison triméthoprim/sulfadiazine dans la mesure où les propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique permettent des concentrations thérapeutiques au niveau du site d'infection.

4.3 Contre-indications

TRIMAZIN 30 % est contre-indiqué chez des animaux ayant une hypersensibilité connue aux sulfamidés.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

La poudre doit être soigneusement mélangée avec le lait ou le lait de remplacement chez les veaux ou avec la nourriture ou l'eau potable des porcs.

Une nouvelle solution sera préparée avant chaque administration orale.

La sensibilité des germes peut varier dans le temps. La réalisation d'un antibiogramme peut être nécessaire avant l'utilisation.

Pendant toute la période de traitement, les animaux doivent avoir de l'eau à leur disposition afin d'éviter de la cristallurie.

L'utilisation du médicament vétérinaire en dehors des recommandations du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la sulfadiazine et/ou le triméthoprim et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres substances de la même classe en raison de possibles résistances croisées.

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

Pendant la préparation de la poudre, éviter tout contact direct de la poudre avec la peau ainsi que l'inhalation de poussière.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au triméthoprim ou aux sulfamidés devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Se laver les mains après utilisation.

En cas de contact avec les yeux ou la peau, rincez immédiatement avec de l'eau.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Un traitement prolongé peut provoquer une déficience en acide folique avec une dépression médullaire et de l'hématopoïèse.

Les sulfamidés peuvent affecter la fonction rénale (cristallurie, hématurie, obstruction rénale) ainsi que la fonction hématopoïétique (thrombocytopénie, anémie).

4.7 Utilisation et cas de grossesse ou de lactation

Non applicable chez les veaux.

Non contre-indiqué chez les porcs.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Ne pas utiliser simultanément avec d'autres sulfamidés.

Une interaction peut se produire en cas de traitement simultané avec des substances actives ayant une influence sur le métabolisme du foie ou sur la fonction hématopoïétique.

Les sels de procaïne, la nicotinamide, l'acide folique, la méthionine et la gélatine exercent un effet antagoniste sur les sulfamidés.

Les salicylates potentialisent l'effet des sulfamidés par inhibition de leur liaison aux protéines plasmatiques.

Les sulfamidés augmentent l'activité des anticoagulants oraux.

4.9 Posologie et voie d'administration

La dose est de 30 mg de substances actives par kg de poids vif par jour pendant 7 jours consécutifs chez les veaux et pendant 3 à 5 jours chez les porcs. Cette dose correspond à 1 g de poudre par 10 kg de poids vif par jour.

La dose journalière sera administrée de préférence en deux fois, en 2 doses égales toutes les 12 heures.

Pour le traitement des veaux, la poudre est mélangée au lait ou au lait de remplacement.

Pour le traitement des porcs, la poudre est soigneusement mélangée dans l'alimentation ou l'eau potable.

La prise alimentaire dépend de l'état clinique de l'animal. Afin d'assurer un dosage correct, la concentration de triméthoprim/sulfadiazine doit être ajustée proportionnellement.

Utilisation dans l'eau potable chez les porcs :

En cas d'administration avec l'eau potable, la quantité totale de TRIMAZIN 30 % nécessaire pour le traitement d'un groupe d'animaux pour une demie-journée (12 h) peut être calculée selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Nombre de g de TRIMAZIN 30 \% par intervalle de 12 h}}{\text{intervalle de 12 h}} = \frac{0,1 \text{ (g/kg)} \times \text{poids vif moyen (kg)} \times \text{nombre d'animaux}}{2}$$

Cette quantité doit d'abord être dissoute dans un petit volume d'eau chaude (50-55°C), en mélangeant vigoureusement pendant 5 minutes (par ex. au moyen d'un mixeur plongeur). La quantité d'eau chaude nécessaire à la préparation de cette solution peut être calculée comme suit :

$$\frac{\text{Nombre de litres de solution à préparer}}{\text{intervalle de 12 h}} = \frac{\text{Nombre de g de TRIMAZIN 30 \% par intervalle de 12 h}}{15}$$

Cela permet d'obtenir une solution avec une concentration maximale de 15 grammes de TRIMAZIN 30 % par litre. En raison de la solubilité, cette concentration maximale ne devra pas être dépassée.

Cette solution doit ensuite être versée et mélangée dans l'abreuvoir, afin d'obtenir une quantité d'eau potable médicamenteuse qui devra être consommée par les porcs dans les 4 heures.

Administrer de l'eau non médicamenteuse entre chaque période de traitement de 4 heures.

Utilisation dans l'alimentation chez les porcs :

Lorsque le TRIMAZIN 30% est ajouté à l'alimentation (sous forme de farine), une distribution homogène peut être atteinte en mélangeant vigoureusement le TRIMAZIN 30% à l'aide d'un système de mélange approprié ou à l'aide d'un malaxeur à béton pendant au minimum 10 minutes.

Après mélange, le TRIMAZIN 30% reste stable pendant 24 heures dans l'aliment médicamenteux, ce qui correspond à une ration journalière.

On peut également utiliser un distributeur de médicaments d'alimentation, monté en ligne (entre les silos de stockage et la mangeoire) avec lequel le médicament vétérinaire peut être dosé avec précision.

4.10 Surdosage (symptômes, procédure d'urgence, antidotes), si nécessaire

TRIMAZIN 30 % possède un index thérapeutique élevé. Des symptômes toxiques ne se produisent même pas après administration des doses 5 fois plus élevées que la dose normale.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats :

- veaux : 7 jours
- porcs 12 jours

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : association de deux antibactériens, le triméthoprime et la sulfadiazine.
Code ATCvet : QJ01EW10

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

TRIMAZIN 30 % est une association de deux agents antibiotiques, la sulfadiazine et le triméthoprime, dans un rapport de 5:1.

Les sulfamidés interfèrent avec l'acide p-aminobenzoïque dans la synthèse bactérienne de l'acide dihydrofolique par une inhibition compétitive.

Le triméthoprime est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, l'enzyme qui réduit l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique.

Dès lors, les substances actives interfèrent à deux niveaux différents avec la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, qui est un co-facteur dans la synthèse bactérienne de l'ADN et l'ARN.

Cette double inhibition entraîne un effet synergique et un effet bactéricide rapide contre de différentes bactéries Gram-positives et Gram-négatives telles que *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Actinomyces spp.*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

La résistance aux sulfamidés et au triméthoprim se développe surtout par transfert de plasmides R.

Il existe une résistance croisée entre les sulfamidés d'une part et entre le triméthoprim et les autres inhibiteurs d'acides dihydrofoliques d'autre part. Le degré de résistance contre les sulfamidés est généralement nettement plus prononcé que celui contre la combinaison des sulfamidés avec le triméthoprim.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

a) Résorption, cinétique plasmatique

Après administration orale, les deux composants sont relativement bien résorbés chez les veaux pré-ruminants. Après l'administration orale de 30 mg de l'association active par kg par jour chez les veaux jeunes, on a obtenu des taux sanguins thérapeutiques de 5,9 µg/ml après seulement 1 heure. Les concentrations atteignent l'état d'équilibre de 22 µg/ml après 3 jours. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) pour la sulfadiazine est de $6,75 \pm 1,45$ µg/ml atteinte en $4,60 \pm 0,99$ h (T_{max}), tandis que la concentration plasmatique maximale (C_{max}) pour le triméthoprim est de $0,214 \pm 0,157$ µg/ml atteinte en $3,22 \pm 1,19$ h. Les deux composants présentent un profil pharmacocinétique identique. La biodisponibilité de la sulfadiazine et du triméthoprim est de 89,6 % et de 55,4 % respectivement.

Après administration orale de TRIMAZIN 30 % chez les porcs, les deux composants sont rapidement et parfaitement résorbés (Biodisponibilité : Sulfadiazine : ± 100 % ; triméthoprim : ± 73 %). La résorption est peu influencée par la présence de nourriture dans le tube digestif. Après l'administration orale d'une dose unique de 1 g de TRIMAZIN 30 % par 10 kg de poids vif (30 mg de substances actives/kg de PV) chez les porcs alimentés, les paramètres pharmacocinétiques moyens ($n=8$) pour la sulfadiazine sont : $C_{max} = 29,51 \pm 8,26$ µg/ml; $T_{max} = 2,19 \pm 0,82$ h ; $t_{1/2\ el} = 2,63$ h. Les paramètres pharmacocinétiques moyens pour le triméthoprim sont : $C_{max} = 1,20 \pm 0,29$ µg/ml; $T_{max} = 1,80 \pm 0,60$ h ; $t_{1/2\ el} = 2,73$ h.

Après l'administration répétée de TRIMAZIN 30 % dans le fourrage au dosage recommandé de 15 mg de substance active par kg de poids vif, deux fois par jour à des intervalles de 12 heures pendant 5 jours, les concentrations plasmatiques moyennes entre deux traitements (c.à.d. 6 heures après chaque traitement) fluctuent entre 4,16 et 7,60 µg/ml pour la sulfadiazine et entre 0,24 et 0,39 µg/ml pour le triméthoprim.

b) Distribution

Le triméthoprim ainsi que la sulfadiazine sont bien distribués dans les tissus corporels. Les concentrations les plus élevées sont atteintes dans les reins, les poumons et le foie. Le volume de distribution de la sulfadiazine s'élève à env. 0,75 L/kg chez les bovins, respectivement env. 0,5-0,6 L/kg chez les porcs. La liaison aux protéines est d'env. 25 % chez le bovin et env. 30 % chez le porc. Le volume de distribution du triméthoprim s'élève à 1,14 L/kg chez le bovin et 2 L/kg env. chez le porc. Il est donc beaucoup mieux distribué dans les tissus que la sulfadiazine. La liaison du triméthoprim aux protéines plasmatiques est très élevée chez les porcelets nouveaux-nés (75-85 %), mais diminue ensuite jusqu'à 45-50 % au bout de 1 à 2 semaines.

c) Métabolisme

La sulfadiazine est fortement métabolisée en 5 métabolites inactifs par oxydation et acétylation.

Chez les bovins, 97 % du triméthoprim absorbé est métabolisé par N-oxydation, O-déméthylation et alpha-hydroxylation.

Chez les porcs, la biodégradation de la sulfadiazine est assurée principalement par l'acétylation, et dans une moindre mesure par hydroxylation aromatique. La biodégradation du triméthoprimé s'effectue principalement par oxydation et conjugaison subséquente.

d) Élimination

Les deux composants sont excrétés principalement dans l'urine par filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion active. Une petite partie est excrétée par les selles. Après administration orale, la demi-vie biologique chez les veaux s'élève à 3 h pour le triméthoprimé et 10,7 h pour la sulfadiazine. Chez les porcs, la demi-vie plasmatique est d'environ 2,5 à 3 heures, tant pour la sulfadiazine que pour le triméthoprimé.

e) Avantages pharmacocinétiques de l'association

Le triméthoprimé et la sulfadiazine ont en commun de nombreuses propriétés pharmacocinétiques et présentent un profil pharmacocinétique identique. Le triméthoprimé a un volume de distribution plus grand et se concentre mieux dans les tissus que la sulfadiazine. C'est la raison pour laquelle les composants sont mélangés dans un rapport de 1:5. Les paramètres pharmacocinétiques des deux composants ne s'influencent pas réciproquement.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Natrii laurilsulfas - Lactosum monohydricum

6.2 Incompatibilités

La poudre est incompatible avec les matières acides et les sels calciques.
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.
Durée de conservation après dilution dans l'eau : 4 heures.
Durée de conservation après incorporation dans l'alimentation : 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans un endroit sec. Protéger de la lumière.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Pot plastique avec 1 kg de poudre.

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KELA S.A.
St. Lenaartseweg 48
2320 Hoogstraten
Tél. 03 34 00 411 – info@kela.be

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V331721

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18/10/1994
Date du dernier renouvellement : 15/05/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

29/07/2015

Informations complémentaires

Mode de délivrance : A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.