SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

UBROLEXIN suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 10 g (12 ml) injector voor intramammair gebruik bevat:

Werkzame bestanddelen:

Cefalexine (als monohydraat): 200 mg

Kanamycine (als monosulfaat): 100.000 I.U.

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor intramammair gebruik.
Gebroken witte, olie-achtige pasta.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Runderen (melkgevende koeien)

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Behandeling van klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor de combinatie van cefalexine en kanamycine zoals *Staphylococcus aureus* (zie rubriek 5.1), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis en Escherichia coli*.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij melkgevende koeien met een bekende overgevoeligheid voor cefalexine en/of kanamycine.
Niet gebruiken bij niet-melkgevend rundvee.
Niet gebruiken in geval van bekende resistentie tegen cefalexine en/of kanamycine.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

i) Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Aanbevelingen voor zorgvuldig gebruik
Dit product dient alleen toegepast te worden voor de behandeling van klinische mastitis.

Toepassing van het product dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten van bacteriën die geïsoleerd zijn uit het dier. Indien dit niet mogelijk is, zal de behandeling gebaseerd moeten zijn op lokale (op regionaal en op boerderij niveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de desbetreffende bacteriën. Tevens dient rekening te worden gehouden met het officiële nationale antimicrobiële beleid.

Door onjuist gebruik van het product kan het voorkomen van bacteriën met een resistentie tegen cefalexine en kanamycine toenemen en kan de effectiviteit van de behandeling met andere cefalosporines of aminoglycosiden afnemen door het mogelijk optreden van kruisresistentie.

ii) Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Penicillines en cefalosporines kunnen na injectie, inhalatie, inname of huidcontact overgevoeligheid (allergie) veroorzaken. Overgevoeligheid voor penicillines kan kruisovergevoeligheid voor cefalosporines veroorzaken en vice versa. Allergische reacties op deze bestanddelen kunnen soms ernstig zijn.

1. Hanteer dit product niet indien u overgevoelig bent voor, of indien u geadviseerd is niet te werken met dergelijke preparaten.
2. Neem alle aanbevolen voorzorgsmaatregelen in acht. Hanteer dit product met grote voorzichtigheid om blootstelling door onvoorzien contact met de huid te voorkomen. Het dragen van handschoenen tijdens gebruik of toediening van het product wordt aangeraden. Was de blootgestelde huid na gebruik.
3. Indien u symptomen ontwikkelt na blootstelling, zoals huidirritatie, dient u medisch advies in te winnen en deze waarschuwing aan de arts te tonen. Opzwellen van het gezicht, lippen en ogen of moeilijkheden met ademhalen zijn ernstige symptomen en vereisen onmiddellijke medische behandeling.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Geen bekend.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht
Uit onderzoek bij laboratoriumdieren zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten.
Uit veldstudies bij melkgevende koeien zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. Het product kan gebruikt worden bij drachtige koeien.

Lactatie
Het product is bedoeld voor gebruik tijdens lactatie.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In het algemeen dient combinatie met bacteriostatische antimicrobiële middelen te worden vermeden.
Indien resistentie tegen cefalexine optreedt, is het waarschijnlijk dat kruisresistentie met andere cefalosporines voorkomt.
Indien resistentie tegen kanamycine optreedt, kan kruisresistentie voorkomen tussen kanamycine, neomycine en paromomycine. Een resistentie die optreedt tegen streptomycine, na het gebruik van kanamycine, is bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor intramammair gebruik

Behandel de geïnfecteerde kwartier(en) tweemaal met een interval van 24 uur tussen de behandelingen. Gebruik de inhoud van één injector met 200 mg cefalexine (als monohydraat) en 100.000 I.U. kanamycine (als monosulfaat) per kwartier per behandeling. Een injector is voor eenmalig gebruik.

Voor het inbrengen dient de uier volledig te worden uitgemolken, de tepel dient grondig te worden gereinigd en gedesinfecteerd. Voorzichtigheid is geboden om besmetting van het uiteinde van de injector te voorkomen.

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

Geen beschikbare data.

4.11 Wachttermijn

(Orgaan)vlees: 10 dagen
Melk: 5 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Andere beta-lactamantibiotica (cefalexin), combinaties met andere antiobiotica
ATCvet-code: QJ51RD01

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Dit product bestaat uit een combinatie van cefalexine en kanamycine in een verhouding van 1,5 : 1. Cefalexine is een eerste generatie cefalosporine en behoort tot de klasse van ß-lactam antibiotica. Het veroorzaakt een voornamelijk tijdsafhankelijke antibacteriële werking tegen Gram-positieve ziekteverwekkers door remming van de opbouw van de bacteriële peptidoglycaan celwand.

Kanamycine behoort tot de klasse van aminoglycosiden en zorgt voor een bactericide werking tegen Gram-negatieve ziekteverwekkers en tegen *Staphylococcus aureus*. Kanamycine zorgt voornamelijk voor een concentratie-afhankelijke antibacteriële activiteit door remming van de bacteriële eiwitsynthese en afname van de betrouwbaarheid van de translatie op ribosomaal niveau.

De combinatie van cefalexine en kanamycine vertoont een bactericide werking tegen *Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus uberis* en *Escherichia coli.* Het effect van de combinatie van cefalexine en kanamycine is voornamelijk tijdsafhankelijk.

Gegevens uit studies naar Minimale inhibitie concentratie, checkerboard analyse, kill kinetics en post-antibiotisch effect, laten een meerwaarde zien van de combinatie door het vergroten van het werkingsspectrum en door de synergetische antibacteriële werking: het effect van cefalexine wordt versterkt door kanamycine en vice versa.

Verder vertoont de combinatie een grotere onderdrukking van bacteriële groei (post antibiotisch effect) van alle voorkomende mastitis ziekteverwekkers in vergelijking tot de individuele componenten.

Staphylococcus aureus kan het immuunsysteem ontwijken en een diepgewortelde infectie in de melkklier veroorzaken. Net als bij andere producten voor intramammair gebruik, wordt verwacht dat bacteriologische genezingspercentages in het veld laag zijn. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat isolaten (2002-2004 en 2009-2011) van *S. aureus* gevoelig zijn voor de combinatie van werkzame bestanddelen.

In vitro studies tonen aan dat isolaten van *S. agalactiae* (ingezameld in 2004) en coagulasenegatieve stafylokokken (ingezameld in 2004 en 2009-2011) gevoelig zijn voor de combinatie van werkzame bestanddelen.

Er zijn drie mechanismen van resistentie tegen cefalosporines bekend: verminderde doorlaatbaarheid van de celwand, enzymatische inactivatie en de afwezigheid van specifieke penicilline bindingsplekken.
De voornaamste methode van *Staphylococcus aureus* en andere Gram-positieve bacteriën om cefalosporines te inactiveren is de productie van exogeen ß-lactamase. Genen coderend voor ß-lactamase worden gevonden in zowel chromosomen als plasmiden, en kunnen worden verplaatst door transposonen. Gram-negatieve bacteriën laten een laag gehalte aan soortspecifieke ß-lactamasen zien in de periplasmatische ruimte. Dit draagt bij aan de resistentie door hydrolyse van gevoelige cefalosporines. Resistentie tegen kanamycine kan zowel chromosomaal als plasmide gemedieerd zijn. De klinische resistentie tegen aminoglycosiden wordt voornamelijk veroorzaakt door plasmide specifieke enzymen die gevonden worden in de periplasmatische ruimte van bacteriën. Het enzym bindt aan de aminoglycoside en voorkomt hierdoor binding aan het ribosoom, zodat de aminoglycoside de eiwitsynthese niet meer kan remmen.

Het optreden van co-resistentie veroorzaakt door specifieke enzymsystemen die coderen voor resistentie is voornamelijk specifiek voor de ß-lactamases en aminoglycosiden. Er zijn gevallen bekend waarbij meervoudige resistentie optrad. Dit is voornamelijk het gevolg van de manier waarop een resistentie-gen wordt overgebracht, door transposonen of integronen naar plasmiden, die vervolgens coderen voor resistentie voor zowel ß-lactamases als aminoglycosiden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramammaire toediening op twee opeenvolgende dagen met een interval van 24 uur was de opname en verdeling van beide werkzame bestanddelen in het bloed snel maar beperkt.
De kanamycine plasmaspiegel bereikt na de eerste en tweede dosis een C_{max} van respectievelijk 0,504 en 1,024 µg/ml op een T_{max} van respectievelijk zes en vier uur. Cefalexine plasmaspiegels van 0,85 tot 0,89 µg/ml worden 2 uur na toediening bereikt.

De beschikbare gegevens over metabolisme duiden erop dat beide moederstoffen, cefalexine en kanamycine, de voornaamste bestanddelen met antimicrobiële activiteit zijn.

Na intramammaire toediening van het product worden cefalexine en kanamycine voornamelijk uitgescheiden via de melk tijdens het melken. De hoogste concentratie van kanamycine A in melk werd 12 uur na de eerste dosis gemeten met een concentratie tussen 6360 tot 34500 µg/kg. De Kanamycine A concentratie bereikte opnieuw een piek na toediening van de tweede dosis met residuen gemeten tussen 3790 tot 22800 µg/kg. De hoogste concentratie van cefalexine in melk werd na 36 uur gemeten met een concentratie tussen 510 µg/kg en 4601 µg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Paraffine, geel zacht
Paraffine, vloeibaar

6.2 Onverenigbaarheden

Geen, voor zover bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kartonnen doos met 10 of 20 intramammaire injectoren voor eenmalig gebruik en 10 of 20 tepeldoekjes (die isopropanol 70% bevatten) . Een 10 g injector bevat 12 ml suspensie voor intramammair gebruik en bestaat uit een LDPE cilinder met een LDPE zuiger en een steriele LDPE afsluiting.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

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

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Duitsland

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

BE-V322131

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 25/08/2008
Datum verlenging van de vergunning: 15/08/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15/12/2020

Op diergeneeskundig voorschrift.