

BD/2018/REG NL 102306/zaak 654371

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Boehringer Ingelheim B.V. te Alkmaar en Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH te Ingelheim am Rhein d.d. 29 maart 2018 tot wijziging van de handelsvergunninghouder van een handelsvergunning;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De handelsvergunning van het diergeneesmiddel **Ubrolexin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien**, ingeschreven d.d. 18 juli 2008 onder **REG NL 102306** wordt gewijzigd in die voege dat in de handelsvergunning van het diergeneesmiddel in plaats van Boehringer Ingelheim B.V. wordt gelezen Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Ubrolexin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien**, **REG NL 102306** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Ubrolexin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien**, **REG NL 102306** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.

BD/2018/REG NL 102306/zaak 654371

4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;
- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.

5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.

6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 26 april 2018



dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

UBROLEXIN suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Werkzame bestanddelen:

Cefalexine (als monohydraat): 200 mg

Kanamycine (als monosulfaat): 100.000 I.U.

Hulpstoffen:

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

Rund (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-melkgevende runderen.

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

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 bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de desbetreffende bacteriën. Tevens dient rekening te worden gehouden met het officiële nationale antimicrobiële beleid.

Onjuist gebruik van het product kan het aantal bacteriën dat resistent is tegen cefalexine en kanamycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere cefalosporinen of aminoglycosiden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

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.

Hanteer dit product niet indien u overgevoelig bent voor, of indien u geadviseerd is niet te werken met dergelijke preparaten. 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.

Indien u symptomen ontwikkelt na blootstelling, zoals huiduitslag, 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 ademen zijn ernstigere 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 zogenaamde “one-way” kruisresistentie met streptomycine 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 gegevens bekend.

4.11 Wachttermijn

(Orgaan)vlees: 10 dagen

Melk: 5 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Andere beta-lactam antibiotica (cefalexine), combinaties met andere antibiotica

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 β -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 inhiberende concentratie, dambordanalyse, dodingskinetiek 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* (verzameld in 2004) en coagulase-negatieve stafylokokken (verzameld 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 β -lactamase. Genen coderend voor β -lactamase worden gevonden in zowel chromosomaal als plasmide DNA, en kunnen worden verplaatst door transposonen. Gram-negatieve bacteriën laten een laag gehalte aan soortspecifieke β -lactamases 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 β -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 β -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 $\mu\text{g/ml}$ op een $T_{\max}$ van respectievelijk zes en vier uur. Cefalexine plasmaspiegels van 0,85 tot 0,89 $\mu\text{g/ml}$ worden 2 uur na toediening bereikt.

De beschikbare gegevens over metabolisme duiden erop dat beide moederstoffen, cefalexine en kanamycine, de voornaamste stoffen 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 concentraties van cefalexine in melk werden na 36 uur gemeten met concentraties 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 nationale 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 am Rhein
Duitsland

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

REG NL 102306

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 18 juli 2008

Datum van laatste verlenging: 26 oktober 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 april 2018

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos (10 en 20 injectoren)****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Ubrolexin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien
Cefalexine monohydraat/ kanamycine monosulfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Een 10 g injector voor intramammair gebruik bevat:

Werkzame bestanddelen:

Cefalexine (als monohydraat): 200 mg
Kanamycine (als monosulfaat): 100.000 I.U.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor intramammair gebruik

4. VERPAKKINGSGROOTTE

10 x 10 g (inclusief 10 tepeldoekjes)
20 x 10 g (inclusief 20 tepeldoekjes)

5. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund (melkgevende koeien)

6. INDICATIE

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

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Behandel de geïnfecteerde kwartier(en) tweemaal met een interval van 24 uur tussen de behandelingen. Gebruik de inhoud van één injector per kwartier per behandeling.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 10 dagen
Melk: 5 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Waarschuwingen voor gebruikers/verwijdering: lees de bijsluiter

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet van toepassing

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Waarschuwingen voor gebruikers/ verwijdering: lees de bijsluiter

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
Binger strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

REG NL 102306

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**Injector****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Ubrolixin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien
cefalexine monohydraat/ kanamycine monosulfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Cefalexine (als monohydraat): 200 mg
Kanamycine (als monosulfaat): 100.000 I.U.

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

10 g

4. TOEDIENINGSWEG

Voor enkelvoudig intramammair gebruik

5. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 10 dagen
Melk: 5 dagen

6. PARTIJNUMMER

Lot

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
UDD

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

REG NL 102306

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Ubrolexin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Binger strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Duitsland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Univet Ltd

Tullyvin

Cootehill, Co. Cavan

Ierland

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Ubrolexin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien
cefalexine monohydraat/ kanamycine monosulfaat

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

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

Werkzame bestanddelen:

Cefalexine (als monohydraat): 200 mg

Kanamycine (als monosulfaat): 100.000 I.U.

Gebroken witte, olie-achtige pasta suspensie

4. INDICATIE

Behandeling van klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor de combinatie van cefalexine en kanamycine zoals *Staphylococcus aureus* (zie rubriek 15: Overige informatie), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* en *Escherichia coli*.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij melkgevende koeien met een bekende overgevoeligheid voor cefalexine en/of kanamycine.

Niet gebruiken bij niet-melkgevende runderen.

Niet gebruiken in geval van bekende resistentie tegen cefalexine en/of kanamycine.

6. BIJWERKINGEN

Geen bekend

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund (melkgevende koeien)

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK 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.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor het inbrengen dient de uier compleet 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.

10. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 10 dagen.

Melk: 5 dagen.

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

Niet te gebruiken na de vervaldatum (EXP) vermeld op de kartonnen doos en injector.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN**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 bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de desbetreffende bacteriën. Tevens dient rekening te worden gehouden met het officiële nationale antimicrobiële beleid.

Onjuist gebruik van het product kan het aantal bacteriën dat resistent is tegen cefalexine en kanamycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere cefalosporinen of aminoglycosiden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

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.

Hanteer dit product niet indien u overgevoelig bent voor, of indien u geadviseerd is niet te werken met dergelijke preparaten.

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. Indien u symptomen ontwikkelt na blootstelling, zoals huiduitslag, 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 ademen zijn ernstigere symptomen en vereisen onmiddellijke medische behandeling.

Gebruik tijdens dracht en lactatie

Dracht:

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

Lactatie:

Dit product is bedoeld voor gebruik tijdens lactatie.

Interacties

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 zogenaamde “one way” kruisresistentie met streptomycine is bekend.

Overdosering

Geen gegevens bekend.

13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

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

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

26 april 2018

15. OVERIGE INFORMATIE

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

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 inhiberende concentratie, dambord analyse, dodingskinetiek 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.

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* (verzameld in 2004) en coagulasenegatieve stafylokokken (verzameld in 2004 en 2009-2011) gevoelig zijn voor de combinatie van werkzame bestanddelen.

Verpakkingsgrootten:

10 x intramammaire injectoren van 10 g (12 ml), inclusief 10 tepeldoekjes.

20 x intramammaire injectoren van 10 g (12 ml), inclusief 20 tepeldoekjes.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

KANALISATIE

UDD

REG NL 102306