

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Combiclav suspension intramammaire pour vaches en lactation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue intramammaire de 3 g contient :

Substances actives:

Amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée)	200 mg
Acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium)	50 mg
Prednisolone	10 mg

Composition qualitative en excipients et autres composants

Aluminosilicate de sodium

Alcool céstéarylique (type B), émulsifiant
--

Paraffine, blanche, molle

Paraffine, légère, liquide

Suspension huileuse de couleur crème à chamois.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins (vaches en lactation).

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Pour le traitement des mammites cliniques causées par les bactéries suivantes, sensibles à l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique :

Staphylocoques (y compris les souches productrices de β -lactamase)

Streptocoques (y compris *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*)

Escherichia coli (y compris les souches productrices de β -lactamase)

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en gardes particulières

Ne pas utiliser en cas d'infection par *Pseudomonas*.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

Tamponner l'extrémité du trayon avant le traitement, à l'aide des lingettes nettoyantes fournies.

Recommandations pour une utilisation prudente

Le médicament vétérinaire doit être utilisé uniquement pour le traitement de la mammite clinique.

Le médicament vétérinaire doit être utilisé sur la base des tests de sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques locales (au niveau régional/de la ferme) relatives à la sensibilité des bactéries cibles.

Tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales lors de l'utilisation du médicament vétérinaire.

L'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique doit être réservée au traitement des maladies cliniques ayant insuffisamment répondu ou dont on peut s'attendre à ce qu'elles répondent insuffisamment aux autres classes d'antimicrobiens.

Éviter l'utilisation du médicament vétérinaire dans les troupeaux où aucune souche de staphylocoque productrice de β -lactamase n'a été isolée. En cas de mammite à *E. coli* avec des signes cliniques légers à modérés, une approche non antimicrobienne devrait être la première option. Les vétérinaires doivent s'efforcer d'utiliser des antibiotiques à spectre étroit dans la mesure du possible. L'utilisation du médicament vétérinaire non appropriée aux instructions dans le RCP peut accroître la prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques du groupe des β -lactamines et diminuer l'efficacité du traitement par des antibiotiques du groupe des β -lactamines en raison de la possibilité de résistance croisée. La plupart des souches de *E. coli* productrices des BLSE et des AmpC β -lactamases peuvent ne pas être inhibées par la combinaison de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique.

L'alimentation des veaux avec le lait rejeté contenant des résidus d'antibiotiques doit être évitée jusqu'à la fin du temps de retrait du lait, sauf pendant la phase colostrale, car une sélection des bactéries résistantes aux antimicrobiens peut s'opérer dans le microbiote intestinal du veau et augmenter l'excrétion fécale de ces bactéries.

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

Ce médicament vétérinaire peut provoquer une irritation de la peau et des yeux. Éviter tout contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau claire.

Les lingettes nettoyantes fournies avec le médicament vétérinaire contiennent de l'alcool isopropylique, qui peut provoquer une irritation de la peau et des yeux chez certaines personnes.

Le port de gants est recommandé pendant l'administration du médicament vétérinaire et la manipulation des lingettes nettoyantes.

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent provoquer une hypersensibilité (allergie) après injection, inhalation, ingestion ou contact cutané.

Une hypersensibilité aux pénicillines peut induire des réactions croisées vis-à-vis des céphalosporines et vice versa. Les réactions allergiques vis-à-vis de ces substances peuvent occasionnellement être graves.

Ne pas manipuler ce médicament vétérinaire en cas de sensibilisation connue ou si l'on a reçu la recommandation d'éviter de manipuler ce type de préparations.

Manipuler ce médicament vétérinaire avec une grande prudence et en prenant toutes les précautions recommandées afin d'éviter toute exposition.

En cas d'apparition de symptômes tels qu'une éruption cutanée après exposition, consulter un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Un gonflement du visage, des lèvres ou des yeux ou des difficultés respiratoires sont des symptômes plus graves et nécessitent un traitement médical d'urgence.

Se laver les mains après utilisation.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement:

En raison du risque de perturbation endocrinienne de la prednisolone, le médicament vétérinaire peut être dangereux pour les poissons et les autres organismes aquatiques. Par conséquent, les animaux traités ne doivent pas avoir accès à des cours d'eau pendant les 12 premières heures après le traitement.

3.6 Effets indésirables

Bovins (vaches en lactation).

Très rare (<1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés):	Réactions d'hypersensibilité
---	------------------------------

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son

représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir également la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Gestation et lactation:

Peut être utilisé au cours de la gestation et la lactation.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie intramammaire.

La seringue ne peut être utilisée qu'une seule fois. Les seringues partiellement vides en raison d'un échec d'utilisation doivent être jetées.

Le contenu d'une seringue doit être injecté lentement dans le trayon du quartier infecté toutes les 12 heures après chacune des trois traites consécutives.

Effectuer une traite complète des quartiers infectés. Nettoyer et désinfecter minutieusement le trayon et son orifice à l'aide des lingettes nettoyantes fournies, puis injecter lentement le contenu d'une seringue dans chaque quartier infecté. Disperser le médicament vétérinaire en massant doucement le trayon et le pis de l'animal infecté.

En cas d'infection par *Staphylococcus aureus*, une durée de traitement antibactérien plus longue peut être nécessaire. La durée totale du traitement doit donc être laissée à la discrétion du vétérinaire, mais doit être suffisamment longue pour garantir une guérison complète de l'infection intramammaire.

Thérapie combinée pour le traitement de la mammite bovine. Dans les cas où un traitement systémique ainsi qu'un traitement intramammaire sont nécessaires, en particulier en cas de mammite clinique grave, la pénicilline potentialisée en injection peut être administrée en association avec ce médicament vétérinaire.

Pour la thérapie combinée, le régime de traitement minimum suivant doit être suivi:

Pénicilline potentialisée en injection	Pénicilline potentialisée en suspension intramammaire pour vaches en lactation
Injection intramusculaire à une dose de 8,75 mg/kg de poids vif (7,0 mg d'amoxicilline et 1,75 mg d'acide clavulanique) ce qui correspond à 1 ml de médicament vétérinaire/20 kg de poids vif par jour pendant 3 jours, comme suit:	Le contenu d'une seringue doit être injecté lentement dans le trayon du quartier infecté toutes les 12 heures après chacune des trois traites consécutives, comme suit:
8,75 mg/kg de poids vif (7,0 mg d'amoxicilline, 1,75 mg d'acide clavulanique), soit 1 ml/20 kg de poids vif	Injection lente d'une seringue dans le trayon du quartier infecté
24 heures	12 heures
↓	↓
8,75 mg/kg de poids vif (7,0 mg d'amoxicilline, 1,75 mg d'acide clavulanique), soit 1 ml/20 kg de poids vif	Injection lente d'une seringue dans le trayon du quartier infecté
24 heures	12 heures
↓	↓
	Injection lente d'une seringue dans le trayon du quartier infecté

8,75 mg/kg de poids vif (7,0 mg d'amoxicilline, 1,75 mg d'acide clavulanique), soit 1 ml/20 kg de poids vif	
Si nécessaire, la pénicilline potentialisée en injection peut être administrée pendant 2 jours supplémentaires pour un total de 5 injections quotidiennes	

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

On ne doit pas s'attendre à des effets indésirables en cas de surdosage accidentel.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Viande et abats : 7 jours.

Lait : 84 heures.

Thérapie combinée :

Lors de l'utilisation de ce médicament vétérinaire en combinaison avec de la pénicilline potentialisée en injection :

Viande et abats : 42 jours.

Lait : 84 heures.

Depuis le dernier traitement avec de la pénicilline potentialisée en injection, selon le régime de traitement minimum.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet: QJ51RV01

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

L'amoxicilline est un antibiotique bactéricide à large spectre du groupe des β -lactamines. L'acide clavulanique inactive les β -lactamases. Cette association est efficace contre les organismes producteurs de β -lactamase.

La prednisolone est un corticostéroïde anti-inflammatoire.

In vitro, l'association d'acide clavulanique et d'amoxicilline est active contre un large spectre de bactéries cliniquement importantes notamment les organismes suivants, couramment associés à la mammite bovine :

Staphylocoques (y compris les souches productrices de β -lactamase)

Streptocoques (y compris *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*)

Escherichia coli (y compris les souches productrices de β -lactamase)

Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) de ces organismes cibles, déterminées à partir d'échantillons recueillis dans neuf pays de l'UE (à savoir la Belgique, la République tchèque, le Danemark, la France, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas, l'Espagne et le RU)¹, montrent une sensibilité à la combinaison d'amoxicilline et d'acide clavulanique utilisée conformément aux directives du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)² (Tableaux 1 et 2).

Tableau 1 : Concentrations Minimales Inhibitrices (en mg/l) d'amoxicilline/acide clavulanique contre les souches de la mammite de bovins laitiers dans neuf pays de l'UE

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	SCN	<i>S. uberis</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoxicilline/acide clavulanique	8	1	0,5	0,5	≤0,03

Tableau 2 : Points limite de résistance du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (en mg/l) pour les bactéries cibles

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	SCN ³	<i>S. uberis</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoxicilline/acide clavulanique	≥32	≥8	≥8	≥32	≥8	≥32

¹Sensibilité antimicrobienne des agents pathogènes de la mammite isolés des vaches laitières en Europe : Résultats de suivi VetPath, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2015.

²Clinical and Laboratory Standards Institute (2013). Normes approuvées - Quatrième édition, document du CLSI VETO01-A4, Wayne, PA, États-Unis.

³SCN – Staphylocoques à coagulase négative

Les mécanismes sous-jacents de la résistance antimicrobienne du *Streptocoque* peuvent être acquis par la mutation de gènes intrinsèques ou l'échange horizontal de déterminants de la résistance codant le matériel génétique. Les souches de la mammite de *E. coli* et de *Staphylocoque* sont connues pour acquérir une résistance par transfert horizontal de gènes et transfert de bactériophages et de plasmides, ainsi que par leur capacité à former un biofilm.

Prévalence de la résistance acquise particulièrement élevée pour *E. coli*. Dans certaines souches de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* méthicillino-résistant, MRSA), et de *Staphylococcus pseudintermedius*, la résistance à toutes les β-lactamines est conférée par l'altération des protéines cibles de la paroi cellulaire (protéines fixatrices de la pénicilline). Cela est souvent associé à la résistance à de nombreux autres composés antimicrobiens par résistance croisée.

Les souches de la mammite de *E. coli* et de *Staphylocoque* sont connues pour acquérir une résistance par transfert horizontal de gènes et transfert de bactériophages et de plasmides, ainsi que par leur propre capacité à former un biofilm.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques des pénicillines (incluant l'amoxicilline) après l'administration intramammaire indiquent une élimination rapide du médicament du lait. Le temps de rétention moyen a une valeur plusieurs fois inférieure aux quantités et à la demi-vie d'élimination indiquées de seulement 3,4 h. La concentration du médicament dans le lait baisse relativement vite et le processus est très dynamique.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

Sans objet.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 2 ans.

5.3 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans un endroit sec.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Seringues blanches en PEBD à dose unique de 3 g avec pousse-seringue double blanc en PEBD.

Taille de l'emballage :

Boîtes en carton de 3, 12 et 24 seringues, ou seaux de 120 seringues incluant 3, 12, 24 ou 120 lingettes nettoyantes pour trayons en emballage individuel contenant de l'alcool isopropylique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Le médicament vétérinaire ne doit pas être déversé dans les cours d'eau car il est extrêmement dangereux pour les poissons et la vie aquatique. Ne pas contaminer les étangs, les voies d'eau ou les fossés avec le médicament vétérinaire ou le conteneur usagé.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Norbrook Laboratories (Ireland) Limited

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V537342

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation: 12/12/2018

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

07/11/2025

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).