BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Ubrolexin suspensie voor intramammair gebruik bij melkgevende koeien

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per 10 g (12 ml) injector voor intramammair gebruik:

Werkzame bestanddelen:
200 mg cefalexine (overeenkomend met 210 mg cefalexine monohydraat)
100.000 I.U. kanamycine monosulfaat
(Cefalexin 200 mg, Kanamycin monosulfate 100.000 I.U)

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Paraffine, geel zacht
Paraffine, vloeibaar

Gebroken witte gladde olie-achtige pasta.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Rund (melkgevende koeien).

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Behandeling van klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor de combinatie van cefalexine en kanamycine zoals *Staphylococcus aureus* (zie rubriek 4.1), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* en *Escherichia coli*.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij niet-melkgevend rundvee.
Niet gebruiken in geval van bekende resistentie tegen cefalexine en/of kanamycine.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:
Dit diergeneesmiddel dient alleen toegepast te worden voor de behandeling van klinische mastitis.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de 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.
Het diergeneesmiddel dient gebruikt te worden in overeenstemming met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Onjuist gebruik van het diergeneesmiddel 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 de persoon die het diergeneesmiddel 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.
Personen met een bekende overgevoeligheid voor cefalexine en kanamycine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.
Neem alle aanbevolen voorzorgsmaatregelen in acht. Hanteer dit diergeneesmiddel met grote voorzichtigheid om blootstelling door onvoorzien contact met de huid te voorkomen. Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel. Was de blootgestelde huid na gebruik.
Indien u na blootstelling symptomen ontwikkelt, zoals huidirritatie, dient u medisch advies in te winnen en de bijsluiter of het etiket aan de arts te tonen. Opzwellen van het gezicht, lippen en ogen of moeilijkheden met ademhalen zijn ernstige symptomen en vereisen onmiddellijke medische behandeling.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:
Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Geen bekend.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:
Uit laboratoriumonderzoek bij dieren 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.
Kan tijdens de dracht worden gebruikt. Kan tijdens de lactatie worden gebruikt.

3.8 Interactie 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” resistentie met streptomycine is bekend.

3.9 Toedieningswegen en dosering

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.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

Er is geen informatie beschikbaar.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachttijden

Vlees en slachtafval: 10 dagen
Melk: 5 dagen

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ51RD01

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Het diergeneesmiddel 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 over de minimale remmingsconcentratie, checkerboard-analyse, kill-kinetiek en het post-antibiotisch effect tonen een meerwaarde van de combinatie aan door het verbreden van het werkingsspectrum en door de synergetische antibacteriële activiteit: 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 diergeneesmiddelen 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.

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.

4.3 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 diergeneesmiddel 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.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 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.

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.
Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V322131

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening:
28 augustus 2008

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

13/10/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (https://medicines.health.europa.eu/veterinary)