

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Citramox L.A. 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen en varkens

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Amoxicilline 150,00 mg
(overeenkomend met 172,20 mg amoxicilline trihydraat)

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Sorbitaanoleaat
Propyleenglycoldicaprylocapraat

Witte tot bijna witte suspensie.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Rund en varken

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Rund:

Behandeling van respiratoire infecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Varken:

Behandeling van respiratoire infecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida*.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor penicillines, cefalosporines of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken in gevallen van ernstige nierinsufficiëntie met anurie en oligurie.

Niet gebruiken bij konijnen, hazen, hamsters, cavia's of andere kleine herbivoren.

Niet toedienen aan paardachtigen, omdat amoxicilline (evenals alle aminopenicillines) een negatieve invloed kan hebben op de bacteriële flora van de blindedarm.

Niet intraveneus toedienen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Het diergeneesmiddel is niet werkzaam tegen bèta-lactamase producerende organismen. Er is volledige kruisresistentie aangetoond tussen amoxicilline en andere penicillines, met name aminopenicillines. Gebruik van het diergeneesmiddel/amoxicilline dient zorgvuldig te worden overwogen wanneer gevoeligheidsbepalingen resistentie voor penicillines hebben aangetoond, aangezien de werkzaamheid verminderd kan zijn.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogenen. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis over de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient rekening gehouden te worden met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen amoxicilline verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere penicillines verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het voeren van afvalmelk die residuen van amoxicilline bevat, aan kalveren dient voorkomen te worden tot het einde van de wachttijd voor melk (behalve tijdens de colostrumfase), omdat het antibioticaresistente bacteriën in de intestinale microbiota van het kalf kan selecteren en de fecale uitscheiding van deze bacteriën kan verhogen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Penicilline en cefalosporine kunnen een allergische reactie veroorzaken na accidentele injectie, inhalatie, ingestie of absorptie via de huid, wat levensbedreigend kan zijn.

Overgevoeligheid voor penicilline kan leiden tot kruisgevoeligheid voor cefalosporines en vice versa.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor penicillines of cefalosporines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Hanteer het diergeneesmiddel met grote voorzichtigheid om blootstelling te vermijden.

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel.

Handen wassen na gebruik van het diergeneesmiddel.

In geval van accidentele blootstelling van de huid of ogen onmiddellijk spoelen met ruim water.

Tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel niet roken, eten of drinken.

Als u na blootstelling symptomen ontwikkelt, zoals huiduitslag, raadpleeg dan onmiddellijk een arts en toon de bijsluiter of het etiket aan de arts. Zwelling van het gelaat, de lippen en de ogen of moeite met ademen zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische hulp.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund:

Onbepaalde frequentie (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens):	Overgevoelighedsreacties ¹ (zoals urticaria, anafylactische shock) Verhoogde leverenzymen Reactie op plaats van injectie ² , zwelling op plaats van injectie ²
--	---

¹ in ernst variërend

² met lage intensiteit en spontaan en snel verdwijnend

Varken:

Onbepaalde frequentie (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens):	Overgevoelighedsreacties ¹ (zoals urticaria, anafylactische shock) Verhoogde leverenzymen
--	---

	Verharding op de injectie plaats
--	----------------------------------

¹ in ernst variërend

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 ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetoxische of maternotoxische effecten van amoxicilline.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gebruiken met antibiotica die de synthese van bacteriële eiwitten remmen, aangezien deze de bactericide werking van penicillines kunnen tegengaan.

Omdat er aanwijzingen zijn voor *in vitro* antagonisme tussen bèta-lactam-antibiotica en bacteriostatische antibiotica (bv. chlooramfenicol, erythromycine en andere macroliden, tetracyclines, sulfonamiden enz.), is gecombineerd gebruik doorgaans niet aanbevolen, maar het werkelijke klinische belang is niet duidelijk. Er is ook een synergetische werking van penicillines met aminoglycosiden.

Amoxicilline kan de uitscheiding via de nieren van methotrexaat verlagen, wat leidt tot verhoogde concentraties en potentieel toxische effecten.

Probenecid leidt tot competitieve blokkering van de tubulaire secretie van de meeste penicillines, waardoor de concentraties in serum en de halfwaardetijd in serum worden verhoogd.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Intramusculair gebruik.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

15 mg amoxicilline per kg lichaamsgewicht; overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel per 10 kg. De toediening dient eenmalig na 48 uur te worden herhaald.

Bij runderen, niet meer dan 20 ml van het diergeneesmiddel per injectieplaats toedienen.

Bij varkens, niet meer dan 6 ml van het diergeneesmiddel per injectieplaats toedienen.

Voor elke toediening moet er een afzonderlijke injectieplaats worden gebruikt.

Schud de flacon krachtig om vóór gebruik volledig te re-suspenderen. Evenals bij andere injectiepreparaten moeten de normale aseptische voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen.

Voor injectieflacons van 100 ml:

De injectieflacon niet meer dan 15 keer aanprikken: gebruik zo nodig automatische injectiespuiten.

Voor injectieflacons van 250 ml:

De injectieflacon niet meer dan 20 keer aanprikken: gebruik zo nodig automatische injectiespuiten.

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

Amoxicilline heeft een brede veiligheidsmarge. In geval van een overdosis is de behandeling symptomatisch.

Hoge doses of zeer langdurig gebruik zijn in verband gebracht met neurotoxiciteit.

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

Runderen:

Vlees en slachtafval: 18 dagen

Melk: 3 dagen

Varkens:

Vlees en slachtafval: 20 dagen

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code:

QJ01CA04

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Amoxicilline is een breedspectrumantibioticum uit de aminopenicilline-familie met nauwe structurele verwantschap met ampicilline. Amoxicilline is een bactericide en is werkzaam tegen Grampositieve en Gramnegatieve bacteriën. Het remt de synthese en reparatie van de bacteriële mucopeptidewand. Amoxicilline is een semisynthetische penicilline en is gevoelig voor de werking van bacteriële bèta-lactamases.

Amoxicilline is een tijdsafhankelijk antibioticum.

Amoxicilline is werkzaam tegen de volgende micro-organismen die betrokken zijn bij respiratoire aandoeningen bij runderen: *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Amoxicilline is ook werkzaam tegen *Pasteurella multocida* die betrokken is bij respiratoire aandoeningen bij varkens.

De volgende minimale remmende concentraties (Minimum Inhibitory Concentrations, MIC) zijn bepaald voor amoxicilline in Europese isolaten (Frankrijk, Verenigd Koninkrijk, België, Denemarken, Duitsland, Italië, Tsjechië, Nederland, Polen en Spanje) afgenomen bij zieke dieren tussen 2009 en 2012:

Bacteriesoorten	Oorsprong	Aantal stammen	MIC van amoxicilline (µg/ml)		
			Bereik	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Runderen	134	0,06-8	0,25	0,5
	Varkens	152	0,12-128	0,25	0,5
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Runderen	149	0,06-128	0,25	64

Werkingsmechanisme

Het antimicrobiële werkingsmechanisme bestaat uit de remming van het biochemische proces van de synthese van de bacteriewand, via een selectieve en reversibele blokkering van verschillende enzymen, met name transpeptidasen, endopeptidasen en carboxypeptidasen. De inadequate vorming van de bacteriewand in de daarvoor gevoelige soorten leidt tot een osmotisch onevenwicht dat met name bacteriën in de groeifase treft (gedurende dewelke de syntheseprocessen van de bacteriewand met name belangrijk zijn), wat uiteindelijk leidt tot de lysis van de bacteriecel.

Bacteriën die normaal resistent zijn tegen amoxicilline zijn penicillinase producerende stafylokokken, bepaalde enterobacteriën zoals *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. en andere Gramnegatieve bacteriën zoals *Pseudomonas aeruginosa*.

Er zijn drie hoofdmechanismen van resistentie tegen bèta-lactamantibiotica: productie van bèta-lactamase, veranderde expressie en/of modificatie van penicilline bindende proteïnen (PBP) en verminderde penetratie van het buitenmembraan. Een van de belangrijkste mechanismen is de inactivering van penicilline door bèta-lactamase-enzymen die worden geproduceerd door bepaalde bacteriën. Deze enzymen kunnen de bèta-lactamring van penicillines splitsen, waardoor ze inactief worden. De bèta-lactamase kan gecodeerd zijn in chromosomale of plasmidische genen. Verworven weerstand komt vaak voor bij gramnegatieve bacteriën zoals *E. coli*, die verschillende typen β -lactamases produceren die in de periplasmische ruimte blijven. Kruisresistentie wordt waargenomen tussen amoxicilline en andere penicillines, met name met aminopenicillines (ampicilline).

Het gebruik van bèta-lactamgeneesmiddelen met verbreed spectrum (bv. aminopenicillines) kan leiden tot selectie van multiresistente bacteriële fenotypen (bv. fenotypen die bèta-lactamases met verbreed spectrum (ESBL's) produceren).

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Amoxicilline heeft een lage mate van plasma-eiwitbinding en diffundeert daarom snel in lichaamsvloeistoffen en in weefsels.

Amoxicilline ondergaat biotransformatie in de lever door hydrolyse van de β -lactamring, wat leidt tot onwerkzaam penicilloïnezuur (20%). Amoxicilline wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in actieve vorm via de nieren, en bijkomend via de galroute en via melk.

Bij runderen

Na intramusculaire toediening wordt de maximale concentratie (5,02 $\mu\text{g/ml}$) na 2,0 uur bereikt. De terminale halfwaardetijd bedraagt 7,8 uur.

Bij varkens

Na intramusculaire toediening wordt de maximale concentratie (5,04 $\mu\text{g/ml}$) na ongeveer 1,0 uur bereikt. De terminale halfwaardetijd bedraagt 3,7 uur.

De bindingsgraad van het plasma-eiwit bedraagt 17%.

De distributie in weefsels geeft aan dat de concentraties in longen, pleura en bronchiale secreties vergelijkbaar zijn met de concentraties in plasma.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30 °C.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Meerlaagse polypropyleen-/ethyleenvinylalcohol/polypropyleen injectieflacons afgesloten met een broombutylrubber stop en klikcapsule van aluminium en plastic.

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 100 ml.

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 250 ml.

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

Laboratorios Karizoo S.A.

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

BE-V572151

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 12 oktober 2020

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

xx/11/2025

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>).