

**A.    PACKUNGSBEILAGE**

## PACKUNGSBEILAGE

### 1. Bezeichnung des Tierarzneimittels

Combiclav intramammäre Suspension bei laktierenden Kühen

### 2. Zusammensetzung

Jeder Euterinjektor mit 3 g enthält:

#### Wirkstoffe:

Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat)	200 mg	
Clavulansäure (als Kaliumclavulanat)	50 mg	
Prednisolon		10 mg

Cremerfarbene bis gelbbraune, ölige Suspension.

### 3. Zieltierart(en)

Rinder (laktierende Kühe).

### 4. Anwendungsgebiet(e)

Zur Behandlung von klinischen Mastitiden hervorgerufen durch folgende gegen die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure empfindliche Bakterien:

- Staphylokokken (einschließlich  $\beta$ -Lactamase produzierende Stämme).
- Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*).
- *Escherichia coli* (einschließlich  $\beta$ -Lactamase produzierende Stämme).

### 5. Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

### 6. Besondere Warnhinweise

#### Besondere Warnhinweise:

Nicht anwenden in Fällen, die mit *Pseudomonas* in Zusammenhang stehen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Tupfen Sie die Zitzenkuppen vor der Behandlung mit den beigefügten Reinigungstüchern.

#### Empfehlungen zur vorsichtigen Anwendung:

Das Tierarzneimittel sollte nur zur Behandlung von klinischen Mastitiden eingesetzt werden.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien erfolgen.

Ist das nicht möglich, sollte die Therapie auf der Grundlage von lokalen (regional/hofspezifisch) epidemiologischen Erkenntnissen über die Empfindlichkeit der betreffenden Bakterien erfolgen.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Richtlinien zum Einsatz von Antibiotika zu beachten.

Die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure sollte auf klinische Fälle beschränkt werden, die auf andere Klassen von Antibiotika unzureichend angesprochen haben bzw. bei denen mit einem unzureichenden Ansprechen zu rechnen ist.

Vermeiden Sie die Anwendung des Tierarzneimittels in Herden, in denen keine  $\beta$ -Lactamase produzierenden Staphylokokken-Stämme isoliert wurden. Bei *E. coli*-Mastitiden mit leichten bis mittelschweren klinischen Symptomen, sollte ein nicht-antimikrobieller Ansatz die erste Option sein. Tierärzte sollten sich bemühen, wenn möglich, Schmalspektrum-Antibiotika zu verwenden. Eine von den Anweisungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz resistenter Bakterien gegen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika erhöhen und die Wirksamkeit von Behandlungen mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika wegen des Potenzials möglicher Kreuzresistenzen herabsetzen.

Die meisten der ESBL und AmpC  $\beta$ -Lactamasen produzierenden *E. coli*-Stämme werden möglicherweise nicht durch die Kombination von Amoxicillin/Clavulansäure gehemmt. Das Verfüttern von Hemmstoffmilch an Kälber sollte bis zum Ende der Säugephase vermieden werden, abgesehen von der Kolostralmilch, weil es antibiotikaresistente Bakterienstämme in der Darmflora des Kalbes selektieren und die fäkale Ausscheidung dieser Bakterien erhöhen kann.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Das Tierarzneimittel kann Haut- und Augenirritationen verursachen. Vermeiden Sie den Kontakt mit der Haut und den Augen. Im Falle eines Haut- oder Augenkontaktes mit reichlich klarem Wasser spülen.

Die mit dem Tierarzneimittel gelieferten Reinigungstücher enthalten Isopropylalkohol, das bei einigen Personen zu Haut- und Augenirritationen führen kann.

Es wird empfohlen bei der Anwendung des Tierarzneimittels und dem Gebrauch der Reinigungstücher Handschuhe zu tragen.

Penicilline und Cephalosporine können Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) nach Injektion, Inhalation, Verschlucken oder Hautkontakt verursachen.

Eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen kann auch Kreuzreaktionen gegenüber Cephalosporinen und umgekehrt verursachen. Diese allergischen Reaktionen können gelegentlich schwerwiegend sein.

Vermeiden Sie den Umgang mit diesem Tierarzneimittel, wenn Sie wissen, dass Sie überempfindlich darauf reagieren oder wenn Ihnen geraten wurde, nicht mit solchen Präparaten zu arbeiten.

Behandeln Sie dieses Tierarzneimittel mit großer Sorgfalt, um eine Exposition zu vermeiden, und beachten Sie alle empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen.

Wenn nach einer Exposition Symptome wie z.B. Hautausschlag auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder Augenlider oder Atembeschwerden sind schwerwiegende Symptome und benötigen dringend ärztliche Hilfe.

Nach Gebrauch Hände waschen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Aufgrund der potentiell endokrinen Wirkung von Prednisolon könnte das Tierarzneimittel gefährlich für Fische und andere Wasserorganismen sein. Daher sollten behandelte Tiere während der ersten 12 Stunden nach der Behandlung keinen Zugang zu Gewässern haben.

#### Trächtigkeit und Laktation:

Kann während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.

#### Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Keine bekannt.

#### Überdosierung:

Bei versehentlicher Überdosierung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

Wesentliche Inkompatibilitäten:

Nicht zutreffend.

**7. Nebenwirkungen**

Rinder (laktierende Kühe).

Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Überempfindlichkeitsreaktionen
---	--------------------------------

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem [adversedrugreactions\\_vet@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions_vet@fagg-afmps.be) melden.

**8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung**

Zur intramammären Anwendung.

Unmittelbar nach dem Melken sollte der Inhalt eines Injektors alle 12 Stunden über drei aufeinanderfolgende Melkzeiten vorsichtig in die Zitze des infizierten Euterviertels instilliert werden. In Fällen von durch *Staphylococcus aureus* verursachten Infektionen kann eine länger dauernde antibiotische Behandlung notwendig sein. Die Gesamtdauer der Behandlung liegt dann im Ermessen des Tierarztes, sie sollte jedoch lang genug sein, um eine vollständige Ausheilung der intramammären Infektion sicherzustellen.

Kombinationstherapie zur Behandlung von Mastitiden bei Rindern. In Situationen, in denen eine systemische Behandlung sowie eine intramammäre Behandlung erforderlich sind, kann eine potenzierte Penicillin-Injektion in Kombination mit diesem Tierarzneimittel angewendet werden.

Für die kombinierte Therapie sollte das folgende Mindestbehandlungsschema eingehalten werden:

potenzierte Penicillin-Injektion	potenzierte Penicillin-Suspension zur intramammären Anwendung bei laktierenden Kühen
Intramuskuläre Injektion in einer Dosis von 8,75 mg/kg Körpergewicht (7,0 mg Amoxicillin und 1,75 mg Clavulansäure), die zu 1 ml Tierarzneimittel entspricht/20 kg Körpergewicht täglich über 3 Tage, wie folgt:	Der Inhalt eines Injektors sollte alle 12 Stunden an jeweils drei aufeinander folgenden Melkzeiten vorsichtig in die Zitze des infizierten Euterviertels instilliert werden, wie folgt:
8,75 mg/kg Körpergewicht (7,0 mg Amoxicillin, 1,75 mg Clavulansäure) d.h. 1 ml/20 kg Körpergewicht	Ein Injektor wurde vorsichtig in die Zitze des infizierten Viertels instilliert
24 Stunden ↓	12 Stunden ↓
8,75 mg/kg Körpergewicht (7,0 mg Amoxicillin, 1,75 mg Clavulansäure) d.h. 1 ml/20 kg	Ein Injektor wurde vorsichtig in die Zitze des infizierten Viertels instilliert
	12 Stunden ↓

<p>Körpergewicht</p> <p>24 Stunden</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>8,75 mg/kg Körpergewicht (7,0 mg Amoxicillin, 1,75 mg Clavulansäure) d.h. 1 ml/20 kg Körpergewicht</p> <p>Falls erforderlich kann eine potenzierte Penicillin-Injektion für 2 zusätzliche Tage für insgesamt 5 tägliche Injektionen verabreicht werden</p>	<p>Ein Injektor wurde vorsichtig in die Zitze des infizierten Viertels instilliert</p>
---	--

## 9. Hinweise für die richtige Anwendung

Der Injektor darf nur einmal verwendet werden. Durch erfolglosen Gebrauch teilentleerte Injektoren müssen entsorgt werden.

Die infizierten Euterviertel sind zuvor vollständig auszumelken. Nach sorgfältiger Reinigung und Desinfektion der Zitze und der Zitzenöffnung mit den beigegeführten Reinigungstüchern ist der Inhalt eines Euterinjektors vorsichtig in jedes betroffene Euterviertel zu instillieren. Das Tierarzneimittel durch leichte Massage der Zitze und des Euters des betroffenen Tieres verteilen.

## 10. Wartezeiten

Essbare Gewebe: 7 Tage.

Milch: 84 Stunden.

### **Kombinierte Therapie:**

Bei Verwendung dieses Tierarzneimittels in Kombination mit potenziertes Penicillin-Injektion:

Essbare Gewebe: 42 Tage.

Milch: 84 Stunden.

Ab der letzten Behandlung mit potenziertes Penicillin Injektion gemäß dem Mindestdosierungsschema.

## 11. Besondere Lagerungshinweise

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

Trocken lagern.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nach „Exp“ nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

## 12. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Das Tierarzneimittel darf nicht in Gewässer gelangen, da hoch gefährlich für Fische und Wasserorganismen. Gewässer dürfen nicht mit dem Tierarzneimittel oder davon abstammenden Abfallmaterialien verunreinigt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind.

### **13. Einstufung von Tierarzneimitteln**

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

### **14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen**

BE-V537342

Einzeldosis Euterinjektoren zu 3 g aus weißem Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit weißer, dualer LDPE-Kappe.

Faltschachtel mit 3, 12 und 24 Injektoren, oder Eimer mit 120 Injektoren, mit 3, 12, 24 oder 120 einzeln verpackten Isopropylalkohol-Reinigungstüchern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage**

November 2025

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Kontaktangaben**

#### Zulassungsinhaber:

Norbrook Laboratories (Ireland) Limited  
Rossmore Industrial Estate  
Monaghan  
Irland

#### Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Norbrook Manufacturing Ltd.  
Rossmore Industrial Estate  
Monaghan  
Irland

Norbrook Laboratories Limited  
Station Works  
Newry  
Co. Down  
BT35 6JP  
Vereinigtes Königreich

#### Örtlicher Vertreter:

Alivira NV

Kolonel Begaultlaan 1a  
 B-3012 Leuven  
 Tel: +32 16 84 19 79  
 E-mail : [mail@alivira.be](mailto:mail@alivira.be)

Kontaktgegevens zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:

Tel: +32 16 84 19 79  
 E-mail: [PHV@alivira.be](mailto:PHV@alivira.be)

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

## 17. Weitere Informationen

Amoxicillin ist ein bakterizid wirkendes  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum. Clavulansäure inaktiviert  $\beta$ -Lactamasen. Diese Kombination ist wirksam gegen  $\beta$ -Lactamase produzierende Mikroorganismen.

Prednisolon ist ein anti-entzündlich wirkendes Kortikosteroid.

*In vitro* ist die Kombination von Clavulansäure und Amoxicillin gegen ein breites Spektrum von klinisch relevanten Bakterien wirksam, einschließlich der folgenden Mikroorganismen, welche häufig mit bovinen Mastitiden assoziiert sind:

- Staphylokokken (einschließlich  $\beta$ -Lactamase produzierende Stämme)
- Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (einschließlich  $\beta$ -Lactamase produzierende Stämme)

Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der Zielerreger, die von Proben aus neun EU-Ländern (Belgien, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien und Vereinigtes Königreich)<sup>1</sup> ermittelt wurden, zeigen Empfindlichkeit gegenüber der Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure in Übereinstimmung mit den Leitlinien<sup>2</sup> für Grenzwerte (Tabelle 1 und 2) des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentration (mg/l) von Amoxicillin/Clavulansäure gegen Stämme von Mastitiserregern bei Milchkühen in neun EU-Ländern

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	CNS	<i>S. uberis</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoxicillin/Clavulansäure	8	1	0,5	0,5	≤0,03

Tabelle 2: Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) Resistenz-Grenzwerte (mg/l) für die Zielerreger

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	CNS <sup>3</sup>	<i>S. uberis</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoxicillin/Clavulansäure	≥32	≥8	≥8	≥32	≥8	≥32

<sup>1</sup>Antimikrobielle Empfindlichkeit von Mastitis-Erregern, die aus erkrankten Milchkühen in ganz Europa isoliert wurden: Ergebnisse der VetPath-Überwachung, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2015.

<sup>2</sup>Clinical and Laboratory Standards Institute (2013). Genehmigte Standards - vierte Ausgabe, CLSI-Dokument VETO01-A4, Wayne, PA, USA.

<sup>3</sup>CNS – Koagulase-negative Staphylokokken

Der Mechanismus der Resistenzentwicklung von *Streptococcus* kann auf eine Mutation des intrinsischen Gens oder des horizontalen Austausches von genetischem Material, das Resistenzen kodiert, zurückgeführt werden. Mastitisstämme von *E. coli* und *Staphylococcus* sind dafür bekannt Resistenzen durch horizontalen Gentransfer und Bakteriophagen/Plasmid Transfer zu erlangen, sowie durch ihre eigene Fähigkeit einen Biofilm zu bilden.

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz ist besonders hoch bei *E. coli*. Bei einigen Stämmen von *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistenter *S. aureus*, MRSA) und *Staphylococcus pseudintermedius* ist die Resistenz gegenüber allen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika durch Änderung der Zellwand Zielproteine (Penicillin-bindende Proteine) begründet. Dies ist häufig verbunden mit der Resistenz gegenüber zahlreichen anderen antimikrobiellen Wirkstoffen und Kreuzresistenzen.

Mastitisstämme von *E. coli* und *Staphylococcus* sind dafür bekannt Resistenzen durch horizontalen Gentransfer und Bakteriophagen/Plasmid Transfer zu erlangen, sowie durch ihre eigene Fähigkeit einen Biofilm zu bilden.

Es ist bekannt, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Penicillin (einschließlich Amoxicillin) nach intramammärer Verabreichung durch eine sehr rasche Ausscheidung des Wirkstoffes aus der Milch gekennzeichnet ist. Die mittlere Verweildauer hat einen Vielfach niedrigeren Wert als die ausgewiesene Eliminationshalbwertszeit und beträgt nur 3,4 Stunden. Die Wirkstoffkonzentration in der Milch fällt relativ schnell ab und der Prozess ist sehr dynamisch.