

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Combiclav suspensie voor intramammair gebruik voor melkgevende koeien

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke intramammaire injector van 3 g bevat:

Werkzame bestanddelen:

Amoxicilline (als amoxicillinetrihydraat)	200 mg
Clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat)	50 mg
Prednisolon	10 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Aluminiumnatriumsilicaat
Cetostearylalcohol (type B), emulgerend
Paraffine, wit, zacht
Paraffine, lichte vloeistof

Roomkleurige tot bleekgele olieachtige suspensie.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Runderen (melkgevende koeien).

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Voor de behandeling van klinische mastitis die wordt veroorzaakt door de volgende bacteriën die gevoelig zijn voor de combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur:

Stafylokokken (waaronder β -lactamase-producerende stammen)
Streptokokken (waaronder *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* en *S. uberis*)
Escherichia coli (waaronder β -lactamase-producerende stammen)

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Niet gebruiken in gevallen die verband houden met *Pseudomonas*.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Maak het uiteinde van de speen vóór de behandeling schoon, met de bijgeleverde schoonmaakdoekjes.

Aanbevelingen voor voorzichtig gebruik

Het diergeneesmiddel mag uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van klinische mastitis.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

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

De combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur dient te worden beperkt tot behandeling van aandoeningen, die slecht hebben gereageerd of naar verwachting slecht zullen reageren op andere groepen antimicrobiële middelen.

Vermijd het gebruik van het diergeneesmiddel bij kuddes waarbij geen β -lactamase-producerende stafylokokken-stammen zijn geïsoleerd. Bij *E. coli* mastitis met lichte tot matige klinische tekenen, dient een niet-antimicrobiële benadering de eerste optie te zijn. Dierenartsen dienen ernaar te streven zo mogelijk smalspectrumantibiotica te gebruiken. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen β -lactam-antibiotica verhogen en de effectiviteit van de behandeling met andere β -lactamantibiotica verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie. De meeste van de ESBLs en AmpC β -lactamase producerende *E. coli* stammen worden mogelijk niet geremd door de combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur.

Het voeren van afvalmelk met antibioticaresten aan kalveren dient te worden vermeden tot het einde van de speenperiode, behalve tijdens de colostrumfase, omdat dit binnen de darmmicrobiota van het kalf bacteriën kan selecteren die resistent zijn tegen antimicrobiële middelen en de fecale verspreiding van deze bacteriën kan verhogen.

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

Dit diergeneesmiddel kan huid- en oogirritatie veroorzaken. Vermijd contact met de huid en ogen. In geval van contact met de huid of ogen, spoelen met een ruime hoeveelheid schoon water.

De schoonmaakdoekjes die bij het diergeneesmiddel worden geleverd bevatten isopropanol, wat huid- of oogirritatie kan veroorzaken bij sommige mensen.

Het dragen van handschoenen is aanbevolen tijdens het toedienen van het diergeneesmiddel en bij het hanteren van de schoonmaakdoekjes.

Penicillines en cefalosporines kunnen leiden tot overgevoeligheid (allergie) na injectie, inhalatie, ingestie of contact met de huid.

Overgevoeligheid voor penicillines kan leiden tot kruisreacties op cefalosporines en omgekeerd.

Allergische reacties op deze substanties kunnen soms ernstig zijn.

Dit diergeneesmiddel niet hanteren indien u overgevoelig bent voor de werkzame bestanddelen of indien u het advies hebt gekregen niet met dergelijke stoffen te werken.

Hanteer dit diergeneesmiddel met grote voorzichtigheid om blootstelling te vermijden en neem alle aanbevolen voorzorgsmaatregelen in acht.

Indien zich na blootstelling symptomen ontwikkelen, zoals huiduitslag, dient een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Zwelling van het gezicht, lippen of ogen of moeite met ademen zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische zorg.

Handen wassen na gebruik.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Als gevolg van het hormoonontregelende potentieel van prednisolon kan het diergeneesmiddel gevaarlijk zijn voor vissen en andere waterorganismen. Behandelde dieren mogen derhalve de eerste 12 uur na de behandeling geen toegang hebben tot waterlopen.

3.6 Bijwerkingen

Runderen (melkgevende koeien).

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Overgevoeligheidsreacties
---	---------------------------

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 ook de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Kan tijdens de dracht en lactatie worden gebruikt.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Intramammair gebruik.

De injector mag slechts eenmaal worden gebruikt. Injectoren die als gevolg van niet-geslaagd gebruik gedeeltelijk leeg zijn, moeten worden weggegooid.

Direct na het melken de inhoud van één injector voorzichtig inbrengen in de speen van het geïnfecteerde kwartier, gedurende 3 opeenvolgende melkbeurten, met elk 12 uur tussentijd.

De geïnfecteerde kwartieren dienen volledig te worden uitgemolken. Na grondig schoonmaken en desinfecteren van de speen en de opening van de speen met de bijgeleverde schoonmaakdoekjes de inhoud van één injector voorzichtig in elk geïnfecteerd kwartier inbrengen. Verdeel het diergeneesmiddel door voorzichtig de speen en de uier van het betreffende dier te masseren.

Bij infecties die zijn veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* kan een langere behandeling met antibacteriële therapie nodig zijn. Daarom dient de dierenarts de totale behandelingsduur te bepalen, maar deze dient lang genoeg te zijn om volledig herstel van de intramammaire infectie te waarborgen.

Gecombineerde therapie voor de behandeling van mastitis bij runderen. In de situatie waarin zowel systemische als intramammaire behandeling noodzakelijk is, vooral in gevallen van ernstige klinische mastitis, kan gepotentieerde penicilline injectie in combinatie met dit diergeneesmiddel worden toegediend.

Voor gecombineerde therapie moet het volgende minimale behandelingsregime worden gevolgd:

Gepotentieerde penicilline injectie	Gepotentieerde penicilline suspensie voor intramammair gebruik voor melkgevende koeien
Intramusculaire injectie aan een dosis van 8,75 mg/kg lichaamsgewicht (7,0 mg amoxicilline en 1,75 mg clavulaanzuur) wat overeenkomt met 1 ml diergeneesmiddel/20 kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3 dagen, als volgt:	De inhoud van één injector voorzichtig inbrengen in de speen van het geïnfecteerde kwartier, gedurende 3 opeenvolgende melkbeurten, met elk 12 uur tussentijd, als volgt:
8,75 mg/kg lichaamsgewicht (7,0 mg amoxicilline, 1,75 mg clavulaanzuur) zijnde 1 ml/20 kg lichaamsgewicht	De inhoud van één injector voorzichtig inbrengen in de speen van het geïnfecteerde kwartier
24 uur 	12 uur 
8,75 mg/kg lichaamsgewicht (7,0 mg amoxicilline, 1,75 mg clavulaanzuur) zijnde 1 ml/20 kg lichaamsgewicht	De inhoud van één injector voorzichtig inbrengen in de speen van het geïnfecteerde kwartier

24 uur  8,75 mg/kg lichaamsgewicht (7,0 mg amoxicilline, 1,75 mg clavulaanzuur) zijnde 1 ml/20 kg lichaamsgewicht Indien noodzakelijk mag gepotentieerde penicilline injectie gedurende 2 bijkomende dagen toegediend worden voor een totaal van 5 dagelijkse injecties	12 uur  De inhoud van één injector voorzichtig inbrengen in de speen van het geïnfecteerde kwartier
---	--

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

Er zijn geen bijwerkingen te verwachten als gevolg van een accidentele overdosering.

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 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 7 dagen.

Melk: 84 uur.

Gecombineerde therapie:

Bij gebruik van dit diergeneesmiddel in combinatie met gepotentieerde penicilline injectie:

Vlees en slachtafval: 42 dagen.

Melk: 84 uur.

Vanaf de laatste behandeling met gepotentieerde penicilline injectie, volgens het minimale doseringsregime.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ51RV01

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Amoxicilline is een breedspectrum bactericide β -lactam-antibioticum. Clavulaanzuur inactieveert β -lactamases. Deze combinatie is werkzaam tegen β -lactamase-producerende organismen.

Prednisolon is een anti-inflammatoir corticosteroïde.

In vitro is de combinatie van clavulaanzuur en amoxicilline werkzaam tegen een breed spectrum aan klinisch belangrijke bacteriën, waaronder de volgende organismen die vaak in verband worden gebracht met boviene mastitis:

Stafylokokken (waaronder β -lactamase-producerende stammen)

Streptokokken (waaronder *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* en *S. uberis*)

Escherichia coli (waaronder β -lactamase-producerende stammen)

De Minimum Inhibitory Concentrations (MIC's) van deze doelorganismen die zijn bepaald in monsters die zijn afgenomen in negen EU-landen (te weten België, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Italië, Nederland, Spanje en het VK)¹, vertonen gevoeligheid voor de combinatie van amoxicilline en

clavulaanzuur als gebruikt in overeenstemming met de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-richtlijnen² voor breekpunten (Tabel 1 en 2).

Tabel 1: Minimum Inhibitory Concentrations (mg/l) van amoxicilline/clavulaanzuur tegen stammen afkomstig van mastitis bij melkvee in negen EU-landen

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

Tabel 2: Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)-resistentiebreekpunten (mg/l) voor doelbacteriën

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>CNS</i> ³	<i>S. uberis</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoxicilline/clavulaanzuur	≥32	≥8	≥8	≥32	≥8	≥32

¹Antimicrobiële gevoeligheid van mastitispathogenen geïsoleerd uit zieke melkkoeien in heel Europa: VetPath-monitoringresultaten, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2015.

²Clinical and Laboratory Standards Institute (2013). Goedgekeurde normen - vierde editie, CLSI-document VETO01-A4, Wayne, PA, VS.

³CNS – coagulase-negatieve stafylokokken

De onderliggende mechanismen van de resistentie tegen antimicrobiële middelen bij *Streptococcus* kunnen worden verworven door de mutatie van intrinsieke genen of horizontale uitwisseling van genetisch materiaal dat codeert voor resistentiedeterminanten. Van mastitisstammen van *E. coli* en *Staphylococcus* is bekend dat deze resistentie verwerven door horizontale genoverdracht en overdracht door bacteriofagen/plasmiden, en ook door hun vermogen om een biofilm te vormen.

Prevalentie van verkregen resistentie is met name hoog bij *E. coli*. Bij sommige stammen van *Staphylococcus aureus* (methicillineresistente *S. aureus*, MRSA), en van *Staphylococcus pseudintermedius* wordt resistentie tegen alle β-lactams overgebracht door de wijziging van de doeleiwitten in de celwand (penicilline-bindende eiwitten). Dit gaat vaak gepaard met resistentie tegen vele andere antimicrobiële verbindingen met kruisresistentie.

Van mastitisstammen van *E. coli* en *Staphylococcus* is bekend dat deze resistentie verkregen door horizontale genoverdracht en overdracht door bacteriofagen/plasmiden, en ook door hun eigen vermogen om een biofilm te vormen.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Er is gedocumenteerd dat de farmacokinetische eigenschappen van penicillines (waaronder amoxicilline) na intramammaire toediening wijzen op snelle eliminatie van het geneesmiddel uit de melk. De gemiddelde verblijfsduur heeft een waarde die enkele malen lager is dan de aangewezen eliminatiehalfwaardetijd en bedraagt slechts 3,4 u. De concentratie van het diergeneesmiddel in de melk daalt betrekkelijk snel en het proces is zeer dynamisch.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.
Op een droge plaats bewaren.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Enkele dosis 3 g witte LDPE injectoren met een witte LDPE tweevoudige schuifpassingsdop.

Verpakkingsgrootte:

Dozen met 3, 12 en 24 injectoren, of emmers met 120 injectoren, inclusief 3, 12, 24 of 120 afzonderlijk verpakte speenschoonmaakdoekjes met isopropanol.

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.

Het diergeneesmiddel mag niet in het oppervlaktewater terechtkomen, aangezien het extreem gevaarlijk kan zijn voor vissen en andere waterorganismen. Vervuil vijvers, waterwegen of sloten niet met het diergeneesmiddel of met gebruikte injectoren.

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

Norbrook Laboratories (Ireland) Limited

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

BE-V537342

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 12/12/2018

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

07/11/2025

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>).