

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

AMOXYCILLINE 70% Kela, 700 mg/g, poeder voor toediening in het drinkwater/in de melk voor varkens, kippen en kalveren

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram poeder bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Amoxycillini trihydras eq. 700 mg Amoxycillinum.

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor toediening in het drinkwater/in de melk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldierssoorten

Varkens

Kippen (vleeskuikens, opfokleghennen, fokdieren)

Runderen (pre-ruminerende kalveren)

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten

Voor de behandeling van infecties veroorzaakt door amoxicilline gevoelige gram-positieve en/of gram-negatieve kiemen en rekening houdend met het vermogen van het antibioticum, op basis van zijn farmacokinetische eigenschappen, om de plaats van de infectie in werkzame concentraties te bereiken.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met gekende overgevoeligheid voor penicillines of andere β -lactam antibiotica, of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij infecties veroorzaakt door β -lactamase producerende bacteriën.

Niet gebruiken bij dieren die lijden aan ernstig nierfalen geassocieerd met anurie of oligurie.

Niet gebruiken bij herkauwers, paarden, lagomorfen zoals konijnen en knaagdieren zoals cavia's, hamsters of woestijnratten.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De opname van de medicatie door dieren kan worden gewijzigd als gevolg van ziekte. In geval van onvoldoende melk- of wateropname, dienen de dieren parenteraal te worden behandeld met een daarvoor geschikt diergeneesmiddel.

Het gebruik van het product moet gecombineerd worden met goede managementpraktijken, bijvoorbeeld goede hygiëne, goede ventilatie, geen overbevolking.

Bij gebruik van het diergeneesmiddel moet rekening gehouden worden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten van bacteriën geïsoleerd uit het dier. Indien dit niet mogelijk is, dient de therapie gebaseerd te zijn op lokale (regionale, op boerderijniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacteriën.

Gebruik van het diergeneesmiddel dat afwijkt van de instructies weergegeven in de SKP kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn voor amoxicilline doen toenemen en de doeltreffendheid van de behandeling verminderen.

In geval van allergische reactie moet de behandeling gestopt worden.

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

Penicillines en cefalosporines kunnen overgevoeligheid (allergie) veroorzaken na injectie, inhalatie, inname of huidcontact. Overgevoeligheid voor penicillines kan leiden tot kruisreacties tegenover cefalosporines en omgekeerd. Allergische reacties tegen deze stoffen kunnen occasioneel ernstig zijn.

Werk niet met dit diergeneesmiddel in geval van gekende overgevoeligheid of wanneer u werd geadviseerd deze producten niet te gebruiken.

Wees voorzichtig bij gebruik en neem alle aanbevolen voorzorgen om blootstelling aan het diergeneesmiddel te voorkomen.

Wanneer na blootstelling aan het diergeneesmiddel symptomen optreden zoals huiduitslag, raadpleeg dan een arts en toon hem deze waarschuwing. Opzwellen van het aangezicht, lippen of oogleden, of moeilijk ademen, zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische aandacht. Was de handen na gebruik.

Eet, drink of rook niet tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel.

De drinkwatervoorzieningen (tank, leidingen, nippels, enz.) dienen na het beëindigen van de medicatie grondig gereinigd te worden.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Allergische reacties werden zeer zelden gemeld gebaseerd op postmarketing veiligheidsonderzoek en moeten symptomatisch behandeld worden.

Daarnaast werden gastrointestinale bijwerkingen (diarree) zeer zelden gemeld.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten als gevolg van de toediening van amoxicilline.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig toedienen met principieel bacteriostatische antibiotica (vb. tetracyclines, macroliden) (mogelijk antagonisme).

4.9 Dosering en toedieningsweg

Dit diergeneesmiddel wordt oraal toegediend.

VARKENS:

20 mg amoxicilline per kg lichaamsgewicht (LG) per dag of 28.6 mg van het diergeneesmiddel per kg LG per dag gedurende 4 tot 5 dagen. Toe te dienen met het drinkwater.

KIPPEN:

14 mg amoxicilline per kg LG per dag of 20 mg van het diergeneesmiddel per kg LG per dag gedurende 5 dagen. Toe te dienen met het drinkwater.

KALVEREN:

10 mg amoxicilline per kg LG of 14.3 mg van het diergeneesmiddel per kg LG, tweemaal daags, gedurende 3 tot 5 dagen. Toe te dienen met het drinkwater of in de melk.

Toediening in het drinkwater.

In geval van toediening in het drinkwater dient de oplossing te worden bereid met vers, drinkbaar water. De exacte hoeveelheid van het diergeneesmiddel die nodig is voor één dag dient berekend te worden, gebaseerd op de voorgeschreven dosis, het aantal te behandelen dieren en hun gewicht, met de volgende formule:

$$\frac{\text{... mg product/kg lichaamsgewicht/dag} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (liter) per dier}} = \frac{\text{... mg product per liter drinkwater}}{\text{liter drinkwater}}$$

Om een correcte dosis te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

Het opnemen van het gemedicineerde water hangt af van verschillende factoren zoals de klinische conditie van de dieren en de lokale omstandigheden zoals de omgevingstemperatuur en vochtigheid. Om de correcte dosis te bekomen dient de opname van het drinkwater gemonitord te worden en de hoeveelheid amoxicilline dient hieraan aangepast te worden.

Om er zeker van te zijn dat de exacte dagelijkse hoeveelheid van het diergeneesmiddel wordt toegediend, dient gekalibreerde weegapparatuur te worden gebruikt.

Om er zeker van te zijn dat het gemedicineerde water volledig opgenomen wordt, mogen de dieren geen toegang hebben tot andere drinkwaterbronnen gedurende de behandeling.

De berekende hoeveelheid eerst oplossen in ongeveer 10 liter drinkwater. Daarna toevoegen aan een hoeveelheid drinkwater, die volledig wordt opgenomen door varkens binnen de 12 uren en door kippen binnen de 2 uren tot maximum de tijdsspanne van één lichtdag. Voor de rest van de dag wordt niet gemedicineerd water voorzien. Het ongebruikte gemedicineerd water moet na 12 uren ververs worden.

Bij kippen kan de totale dagdosis gegeven worden in een portie drinkwater die binnen de 2 uren geconsumeerd wordt. Aangeraden wordt om de kippen voor toediening van het gemedicineerde water een tweetal uren te laten uitdorsten.

In geval van toediening met de melk moet de melkvervanger binnen de 2 uren na bereiding gebruikt worden.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Amoxicillinetrihydraat is een zeer veilig product voor dieren die niet overgevoelig zijn voor penicillines en cephalosporines. Er werden geen problemen met overdosering gemeld. Maar in geval van overdosering is geen specifiek antidoot beschikbaar en is de behandeling symptomatisch:

- bij anafylaxie: adrenaline en/of corticoïden IM of IV;
- bij allergische reacties: antihistaminica en/of corticosteroïden.

4.11 Wachttijden

Varkens:

Vlees en slachtafval: 2 dagen.

Kalveren:

Vlees en slachtafval: 4 dagen.

Kippen:

Vlees en slachtafval: 1 dag.

Niet gebruiken bij legkippen die eieren voor humane consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: breedspectrumpenicillines.

ATCvet-code: QJ01CA04.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Amoxicilline is een semi-synthetisch breedspectrum penicilline. Amoxicilline remt de vorming van bruggen tussen de ketens van de lineaire peptidoglycaan celwand van gram-positieve bacteriën, maar is ook actief tegen een beperkt aantal gram-negatieve bacteriën waarop de buitenste laag van de bacteriële celwand is samengesteld uit lipopolysacchariden en eiwitten. *Bordetella bronchiseptica* wordt als weinig gevoelig beschouwd. *Pseudomonas*, *Klebsiella*, de meeste *Proteus* soorten (met uitzondering van niet penicillinase-vormende *Proteus mirabilis*) en penicillinase-vormende *Staphylococci* zijn resistent. Een hoge resistentie, in de orde van 50 - 90%, wordt waargenomen bij enterobacteriaceae (*Salmonella*, *E. coli*).

Resistentie is voornamelijk gebaseerd op de inactivatie van het antibioticum door β -lactamases van gram-positieve bacteriën, uitgescheiden buiten de cel, worden gecodeerd in plasmides die kunnen worden overgebracht naar andere bacteriën. Bij gram-negatieve bacteriën worden ze gevonden in de periplasmatische ruimte en worden gecodeerd in

chromosomen of plasmiden. Deze β -lactamases kunnen in het geval van enterobacteriaceae ESBLs (Extended Spectrum Beta-Lactamases) zijn, wat kruisresistentie verleent tegen β -lactam antibiotica van zelfs de laatste generatie.

Een andere resistentiemechanisme omvat het verwerven van Penicillin Binding Proteins (PBPs) met verminderde affiniteit voor de β -lactam antibiotica, bvb. ten gevolge van mutaties in de PBPs. Dit mechanisme kan onder meer resistentie veroorzaken bij *Streptococcus suis*, waar resistentie evenwel zeldzaam blijft. In het geval van *Staphylococcus aureus* kunnen sommige resistente stammen MRSA zijn (Methicillin Resistant *S. aureus*). Deze zijn dan resistent aan alle β -lactam antibiotica door de productie van gewijzigde Penicillin Binding Proteins afkomstig van mobiele genetische elementen, en dit is vaak gekoppeld aan resistentie voor meerdere andere antimicrobiële stoffen.

Een ander bijkomend resistentiemechanisme is een verminderde β -lactam opname als gevolg van wijzingen in het buitenste membraan van de gram-negatieve bacteriën. Kruisresistentie wordt waargenomen tussen amoxicilline en andere penicillines, in het bijzonder met ampicilline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Amoxicilline trihydraat wordt na perorale toediening snel geresorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van amoxicilline trihydraat bedraagt ongeveer 30% bij varkens, 35% bij kalveren en 60% bij kippen. De resorptie in het spijsverteringskanaal wordt weinig beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er is geen accumulatie van amoxicilline na herhaalde toediening. Amoxicilline wordt voor ongeveer 30% aan de serumeiwitten gebonden en penetreert snel en zeer goed in de weefsels en wordt voornamelijk verdeeld over het extracellulaire compartiment. De concentraties in lever, gal, nieren, urine, darmweefsels en darminhoud liggen duidelijk hoger dan in het bloed. Amoxicilline wordt nagenoeg niet gemetaboliseerd en 90% van de geresorbeerde fractie wordt voornamelijk onder de active vorm uitgescheiden in de urine (80%) en in mindere mate in de gal (20%). Het niet-geresorbeerde deel wordt met de faeces uitgescheiden. Amoxicilline vertoont een enterohepatische kringloop.

De gemiddelde farmacokinetische parameters (+/- SD) na orale toediening van amoxicilline bij de doeldieren bedragen:

Farmacokinetische parameter	Doeldieren, wijze van toediening en dosis		
	Kalf (kunstmelk – 10 mg/kg)	Varken (drinkwater – maag – 21 mg/kg)	Kip (drinkwater – krop – 14 mg/kg)
C _{max} (mg/l)	1,55 ± 0,37	5,29 ± 2,24	2,8 ± 0,7
T _{max} (uur)	4,0 ± 0,0	0,80 ± 0,21	0,48 ± 0,32
T _{1/2el} (uur)	1,8 ± 0,1	0,72 ± 0,23	1,08 ± 0,50
AUC (uur*mg/l)	9,69 ± 2,34	10,7 ± 5,2	5,9 ± 1,4

Uit studies met dit diergeneesmiddel toegediend aan varkens via het drinkwater aan een dosering van 21 mg amoxicilline/kg LG/dag over een periode van telkens 12 uur gedurende 5 dagen, blijkt dat de gemiddelde plasmaconcentraties schommelden tussen 0,3 tot 0,45 mg/l vóór de start van elke nieuwe medicatieperiode en tussen ± 1 en 1,6 mg/l op het einde van elke medicatieperiode. Bij kalveren, na toediening via de kunstmelk aan een dosis van 10 mg amoxicilline/kg, tweemaal per dag gedurende 5 dagen, bedragen de gemiddelde plasmaconcentraties tussen 0,11 en 0,33 mg/l vóór de start van elke nieuwe toediening. Bij kippen, na toediening via bolus dosis in het drinkwater aan een dosis van 14 mg amoxicilline/kg, éénmaal per dag gedurende 5 dagen, bedragen de gemiddelde plasmaconcentraties tussen 0,40 tot 0,52 mg/l twee uur na de toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natrii carbonas anhydrica.
Silica colloidalis anhydrica.
Lactosum monohydricum.

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.
Hoge temperatuur en vochtigheid hebben een negatieve invloed op de stabiliteit.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.
Beschermen tegen licht.
Op een droge plaats bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aluminium gelamineerde zakken met 100, 143, 500, 714, 1000, 1429 of 2000 gram poeder.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

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



KELA N.V.
Sint Lenaartseweg 48
2320 Hoogstraten
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V233764

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 02/04/2002.

Datum van laatste verlenging: 15/06/2018.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25/09/2018

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.