

**FACHINFORMATION IN FORM DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES
TIERARZNEIMITTELS
(SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)**

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Ubrolexin Suspension zur intramammären Anwendung bei laktierenden Milchkühen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

Ein Injektor mit 10 g (12 ml) enthält:

Wirkstoffe:

Cefalexin (als Monohydrat)	200 mg
Kanamycin (als Monosulfat)	100.000 I.E.

Sonstige Bestandteile:

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Suspension zu intramammären Anwendung

Weißliche, ölige Paste

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Rinder (laktierende Milchkühe)

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Zur Behandlung klinischer Mastitiden bei laktierenden Milchkühen durch Bakterien, die für die Kombination von Cefalexin und Kanamycin empfindlich sind, wie z. B. *Staphylococcus aureus* (siehe Abschnitt 5.1), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* und *Escherichia coli*.

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei laktierenden Milchkühen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cefalexin und/oder Kanamycin.

Nicht anwenden bei Rindern außerhalb der Laktation.

Nicht anwenden bei bekannten Resistenzen gegen Cefalexin und/oder Kanamycin.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Keine

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Empfehlungen für die sorgfältige Anwendung

Das Produkt nur zur Behandlung klinischer Mastitiden anwenden.

Die Anwendung sollte unter Berücksichtigung eines Antibiogramms erfolgen. Wenn dies nicht möglich ist, ist die Therapie unter Berücksichtigung lokaler epidemiologischer Information (aus der Region und von dem landwirtschaftlichen Betrieb) über die Empfindlichkeit des Zielbakteriums, sowie der offiziellen nationalen Leitlinien durchzuführen.

Unsachgemäße Anwendung des Produktes kann die Prävalenz resistenter Bakterien gegen Cefalexin und Kanamycin erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Cephalosporinen oder Aminoglykosiden wegen möglicher Kreuzresistenz reduzieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Penicilline und Cephalosporine können eine Überempfindlichkeit (Allergie) nach Injektion, Inhalation, oraler Aufnahme oder Hautkontakt auslösen. Eine Allergie gegen Penicilline kann zu einer Kreuzallergie gegen Cephalosporine führen und umgekehrt. Die allergischen Reaktionen gegen diese Substanzen können gelegentlich ernsthafter Natur sein.

Nicht anwenden, wenn bekannt ist, dass eine Überempfindlichkeit vorliegt oder wenn vom Umgang mit derartigen Zubereitungen abgeraten wurde.

Alle empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen beachten. Beim Umgang mit diesem Produkt große Sorgfalt walten lassen, um die Exposition durch unbeabsichtigten Hautkontakt zu vermeiden. Es wird empfohlen, Handschuhe beim Umgang mit und bei Anwendung des Produktes zu tragen. Exponierte Haut nach der Anwendung abwaschen.

Wenn nach einer Exposition Symptome, wie z.B. Hautausschlag, auftreten, ist ärztlicher Rat einzuholen und dem Arzt dieser Warnhinweis vorzulegen. Schwellungen im Gesicht, Lippen- und Augenschwellungen oder Schwierigkeiten beim Atmen sind ernsthafte Symptome und erfordern eine medizinische Notfallversorgung.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Keine bekannt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Ubrolexin sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstraße 39 - 42, 10117 Berlin, oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o.g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Trächtigkeit:

Studien an Labortieren ergaben keinerlei Hinweise auf teratogene Effekte.

Feldstudien an Milchkühen ergaben keinerlei Hinweise auf teratogene, foetotoxische oder maternotoxische Effekte. Das Produkt kann bei trächtigen Kühen angewendet werden.

Laktation:

Das Produkt ist zur Anwendung während der Laktation vorgesehen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Allgemein sollte die Kombination mit bakteriostatisch wirkenden Antibiotika vermieden werden.

Bei Resistenz gegen Cefalexin ist das Auftreten von Kreuzresistenzen gegen andere Cephalosporine wahrscheinlich.

Bei Resistenz gegen Kanamycin tritt Kreuzresistenz zwischen Kanamycin, Neomycin und Paromomycin auf. Eine Resistenz gegen Streptomycin ist bekannt.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zur intramammären Anwendung

Das (die) infizierte(n) Euterviertel ist (sind) zweimal im Abstand von 24 Stunden zu behandeln. Pro Behandlung ist je Euterviertel der Inhalt eines Injektors (mit 200 mg Cefalexin als Monohydrat und 100.000 I.E. Kanamycin als Monosulfat) anzuwenden.

Ein Injektor ist zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Vor Anwendung ist das Euter komplett auszumelken, die Zitze sorgfältig zu reinigen und zu desinfizieren; sorgfältig vorgehen, um eine Kontamination der Injektorspitze zu vermeiden.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel):

Keine Daten verfügbar.

4.11 Wartezeiten:

Essbare Gewebe: 10 Tage

Milch: 5 Tage

5. Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere β -Laktam-Antibiotika (Cefalexin), Kombinationen mit anderen Antibiotika

ATCvet-Code: QJ51RD01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Dieses Produkt ist eine Kombination von Cefalexin und Kanamycin im Verhältnis 1,5 : 1. Cefalexin ist ein Cephalosporin der ersten Generation und gehört zur Klasse der β -Laktam-Antibiotika. Es besitzt eine vorrangig zeitabhängige antibakterielle Aktivität gegen Gram-positive Erreger durch Hemmung der bakteriellen Peptidoglycan-Zellwandsynthese.

Kanamycin gehört zur Gruppe der Aminoglykoside und ist bakterizid wirksam gegen Gram-negative Erreger und gegen *Staphylococcus aureus*. Kanamycin zeigt hauptsächlich eine konzentrationsabhängige antibakterielle Aktivität durch die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese und Reduktion der Translationsgenauigkeit auf der ribosomalen Ebene.

Die Kombination von Cefalexin und Kanamycin zeigte eine bakterizide Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* und *Escherischia coli*. Die Wirkung von Cefalexin und Kanamycin in Kombination ist hauptsächlich zeitabhängig.

Minimale Hemmkonzentrationen, die Checkerboard-Analyse, die Abtötungskinetik und Daten zum postantibiotischen Effekt zeigen einen Vorteil der Kombination durch eine Erweiterung des Wirkungsspektrums und durch eine synergistische antibakterielle Aktivität: der Effekt von Cefalexin wird durch Kanamycin verstärkt und umgekehrt.

Weiterhin bewirkt die Kombination eine stärkere Suppression des bakteriellen Wachstums (postantibiotischer Effekt) bei allen Mastitiserregern im Vergleich zu den Einzelsubstanzen.

Staphylococcus aureus kann dem Immunsystem ausweichen und die Infektion kann sich tief im Euter festsetzen. Deshalb werden, wie bei anderen intramammären Produkten, im Feld niedrige bakteriologische Heilungsraten erwartet. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass Isolate (2002-2004 und 2009-2011) von *S. aureus* empfindlich für die Wirkstoffkombination sind.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Isolate von *S. agalactiae* (gesammelt 2004) und Coagulase-negativen Staphylococci (gesammelt in 2004 und 2009-2011) empfindlich für die Wirkstoffkombination sind.

Drei Resistenzmechanismen gegen Cephalosporine sind bekannt: verminderte Durchlässigkeit der Zellwand, enzymatische Inaktivierung und das Fehlen spezifischer Penicillin-Bindungsstellen.

Die exogene Bildung von β -Lactamase ist für *Staphylococcus aureus* und andere Gram-positive Bakterien die Hauptmethode, um Cephalosporine zu inaktivieren. Gene der β -Lactamasen kommen sowohl in Chromosomen als auch in Plasmiden vor und können möglicherweise durch Transposons übertragen werden. Gram-negative Bakterien exprimieren im periplasmatischen Bereich niedrige Spiegel an spezie spezifischen β -Lactamasen, die so zur Resistenz gegen Hydrolyse-empfindliche Cephalosporine beitragen.

Die Resistenz gegenüber Kanamycin kann chromosomal oder plasmid-vermittelt sein. Die klinische Resistenz gegenüber Aminoglykosiden wird weitgehend durch plasmid-spezifische Enzyme verursacht, die im periplasmatischen Bereich der Bakterien vorkommen. Das Enzym verbindet sich mit dem Aminoglykosid und verhindert dessen Bindung an ein Ribosom, so dass das Aminoglykosid nicht länger die Proteinsynthese verhindern kann.

Das Auftreten von Koresistenz, verursacht durch spezifische, für die Resistenz kodierte Enzymsysteme, ist besonders familien-spezifisch für die β -Lactame und Aminoglykoside. Es gibt Hinweise auf multiple Resistenzen, begründet hauptsächlich durch die Art und Weise, wie ein Resistenz-Gen durch Transposons oder Integrons auf Plasmide übertragen wird, die dann die Resistenzinformation sowohl gegenüber β -Lactamen als auch Aminoglykosiden kodieren.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Nach intramammärer Verabreichung an zwei aufeinander folgenden Tagen im Abstand von 24 Stunden verliefen Resorption und Verteilung beider Wirkstoffe im Blut schnell aber begrenzt. Die Kanamycin-Plasmakonzentrationen erreichten einen C_{max} von 0,504 bzw. 1,024 $\mu\text{g/ml}$ nach erster bzw. zweiter Gabe bei einem T_{max} von sechs bzw. vier Stunden. Die Cefalexin-Plasmaspiegel erreichten zwei Stunden nach Anwendung 0,85 – 0,89 $\mu\text{g/ml}$.

Die verfügbaren Angaben zum Metabolismus weisen darauf hin, dass die antimikrobielle Aktivität hauptsächlich von den beiden Ausgangsstoffen, Cefalexin und Kanamycin, ausgeht.

Nach intramammärer Anwendung des Produktes wurden Cefalexin und Kanamycin hauptsächlich über die abgemolkene Milch ausgeschieden. Die höchsten Konzentrationen an Kanamycin A in der Milch wurden 12 Stunden nach erster Gabe festgestellt bei einer Konzentration zwischen 6360 und 34500 $\mu\text{g/kg}$. Die Kanamycin A-Konzentrationen erreichten nach zweiter Gabe einen weiteren Gipfel mit Rückstandswerten zwischen 3790 und 22800 $\mu\text{g/kg}$. Die höchsten Konzentrationen von Cefalexin in der Milch wurden nach 36 Stunden bestimmt bei Konzentrationen zwischen 510 und 4601 $\mu\text{g/kg}$.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Dickflüssiges Paraffin

Dünnflüssiges Paraffin

6.2 Inkompatibilitäten:

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung:

Faltschachtel mit 10 bzw. 20 einzelnen Injektoren und 10 bzw. 20 Zitzentüchern (mit Isopropanol 70%). Jeder Injektor zu 10 g enthält 12 ml Suspension zur intramammären Anwendung und besteht aus Zylinder mit Kolben und versiegelter, steriler Spritze, alles aus weichem Polyethylen (LDPE).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle:

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. Zulassungsinhaber:

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim / Rhein

8. Zulassungsnummer:

Zul.-Nr.: 401157.00.00

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:

30.07.2008/ 26.10.2012

10. Stand der Information

Oktober 2012

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung

Nicht zutreffend.

12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.