SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

SYNULOX 50 mg, Smakelijke tabletten
SYNULOX 250 mg, Smakelijke tabletten
SYNULOX 500 mg, Smakelijke tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SYNULOX 50 mg Smakelijke tabletten
Amoxicillin. trihydrat. (= Amoxicillin. 40 mg) - Kal. clavulanas (Ac. clavulanic. 10 mg) - Magnes. stearas - Carboxymethylamyl. - Silic. dioxid. colloid. - Cerevisiae ferm. sicc. - Erythros. - Cellulos. *q.s. pro tablet. compres. una*

SYNULOX 250 mg Smakelijke tabletten
Amoxicillin. trihydrat. (= Amoxicillin. 200 mg) - Kal. clavulanas (Ac. clavulanic. 50 mg) - Magnes. stearas - Carboxymethylamyl. - Silic. dioxid. colloid. - Cerevisiae ferm. sicc. - Erythros. - Cellulos. *q.s. pro tablet. compres. una*

SYNULOX 500 mg Smakelijke tabletten
Amoxicillin. trihydrat. (= Amoxicillin. 200 mg) - Kal. clavulanas (Ac. clavulanic. 50 mg) - Magnes. stearas - Carboxymethylamyl. - Silic. dioxid. colloid. - Cerevisiae ferm. sicc. - Erythros. - Cellulos. *q.s. pro tablet. compres. una*

3. FARMACEUTISCHE VORM

Smakelijke tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

SYNULOX 50 mg Smakelijke tabletten :	Honden en katten
SYNULOX 250 mg Smakelijke tabletten :	Honden
SYNULOX 500 mg Smakelijke tabletten :	Honden

4.2 Therapeutische indicaties

Honden (Synulox 50 mg – 250 mg – 500 mg Smakelijke tabletten)
Behandeling van infecties veroorzaakt door micro-organismen gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur, rekening houdend met de farmacokinetische eigenschappen van de antibiotica die het mogelijk maken (of niet) de plaats van infectie in de juiste dosering te bereiken, en in het bijzonder:

- dermatitis (oppervlakkige en diepe pyodermitis) veroorzaakt door *Staphylococcus intermedius*, gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur;
- infecties van de urinewegen veroorzaakt door *E. coli* en Staphylococcus spp., gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur
- luchtweginfecties veroorzaakt door Staphylococcus spp., gevoelig voor de combinatie amoxcilline/clavulaanzuur
- enteritis veroorzaakt door *E. coli*, gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur.

Katten (Synulox 50 mg – 250 mg – 500 mg Smakelijke tabletten)

Behandeling van infecties veroorzaakt door micro-organismen gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur, rekening houdend met de farmacokinetische eigenschappen van de antibiotica die het mogelijk maken (of niet) de plaats van infectie in de juiste dosering te bereiken, en in het bijzonder:

- dermatitis (oppervlakkige en diepe pyodermitis) veroorzaakt door *Staphylococcus intermedius*, gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur;
- infecties van de urinewegen veroorzaakt door *E. coli*, gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur
- luchtweginfecties veroorzaakt door Streptococcus spp., gevoelig voor de combinatie amoxcilline/clavulaanzuur
- enteritis veroorzaakt door *E. coli*, gevoelig voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur.

Synulox 50 mg – 250 mg – 500 mg Smakelijke Tabletten is niet geïndiceerd bij infecties te wijten aan *Pseudomonas spp.*

4.3. Contra-indicaties

- Niet toedienen aan dieren die overgevoelig zijn voor penicilline of voor elk andere substantie van de β-lactam groep.
- Niet toedienen aan konijnen, cavia's, hamsters en renmuizen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor iedere diersoort

Geen gekend.

4.5 Bijzondere voorzorgen bij gebruik

4.5.1. Bijzondere voorzorgen voor gebruik bij dieren:

- Voor dieren met een nierinsufficiëntie moet de dosis aangepast worden.
- Bij een allergische reactie moet de behandeling onderbroken worden.
- De selectie van antibioticaresistentie evolueert bij sommige pathogenen: het gebruik van het product zou moeten gebaseerd zijn op gevoeligheidstesten.

4.5.2. Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient:

- De penicillines en cefalosporines kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken na inslikken of contact met de huid. De allergie voor penicillines kan leiden tot kruisreacties met cefalosporines, en omgekeerd.
- De allergische reacties veroorzaakt door deze stoffen kunnen ernstig zijn.

- Personen die overgevoelig zijn aan penicillines, moeten elk contact met het product vermijden.
- Contact met de huid vermijden gedurende de toediening van dit preparaat.
- Personen die overgevoelig zijn aan penicillines moeten handschoenen dragen bij het toedienen van SYNULOX Smakelijke tabletten.
- Indien U allergische reacties heeft na het gebruik van het product (zoals erytheem), is het aan te raden een arts te contacteren en hem deze waarschuwing te tonen. Oedeemvorming in het gezicht, op de lippen, op de ogen, of moeilijkheden met ademhalen zijn ernstiger symptomen, die onmiddellijke medische verzorging vereisen.
- Handen wassen na gebruik.

4.6. Ongewenste effecten

- Overgevoeligheidsreacties onafhankelijk van de dosis kunnen voorkomen.
- Gastro-intestinale symptomen (diarree, braken,…) kunnen voorkomen.
- Allergische reacties (huiduitslag, anafylaxie) kunnen occasioneel voorkomen.

4.7. Gebruik tijdens dracht en lactatie

Tot op heden zijn er, aan de hand van dierproeven, geen risico's van teratogene, foetotoxische of maternotoxische aard vastgesteld.
Het is aangeraden het product enkel te gebruiken na een evaluatie van de risico/baten analyse door de behandelende dierenarts.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Chloramfenicol, macroliden en tetracyclines kunnen de antibacteriële eigenschappen van penicillines afremmen door de snelle reactie van hun bacteriostatische effecten.

4.9 Dosering en wijze van toediening

Toediening: Langs orale weg
Dosering: 12,5 mg van de combinatie actieve stoffen/kg, tweemaal per dag

SYNULOX 50 mg Smakelijke tabletten

Gewicht in Kg	Aantal tabletten toe te dienen 2 x per dag **50 mg**
1 – 2	½
3 – 4	1
5 – 6	1.5
7 – 8	2
9 – 10	2.5
> 11	cf. 250 & 500 mg

SYNULOX 250 mg Smakelijke tabletten

Gewicht in Kg	Aantal tabletten toe te dienen 2 x per dag **250 mg**
< 9	cf. 50 mg
9 – 10	½
11 – 20	1
21 – 30	1.5
31 – 40	2
41 – 50	2.5
> 50	3 & cf. 500 mg

SYNULOX 500 mg Smakelijke tabletten

Gewicht in Kg	Aantal tabletten toe te dienen 2 x per dag **500 mg**
< 11	cf. 50 mg & 250 mg
11 – 20	½
21 – 40	1
41 – 60	1.5
61 – 80	2

Gecompliceerde infecties, voornamelijk luchtweginfecties, vertonen een hoger genezingspercentage door verdubbeling van de dosering tot 25 mg werkzame stof per kg lichaamsgewicht tweemaal daags.

Duur van de behandeling
Gewone infecties: Voor het merendeel van deze infecties is een behandelingsduur van 5 tot 7 dagen voldoende.
Chronische en gecompliceerde infecties: In de gevallen, waarbij aanzienlijke weefselbeschadiging is opgetreden, zal een langer durende behandeling nodig zijn om het beschadigde weefsel tijd genoeg te geven zich te herstellen.

Op basis van klinische proeven wordt de volgende richtlijn voor de duur van de therapie geadviseerd.
- Chronische infecties 10 - 20 dagen
- Chronische cystitis 10 - 28 dagen
- Luchtweginfecties 8 - 10 dagen

Toedieningswijze:
Orale toediening.
Voor zeer zieke dieren, is het eventueel mogelijk de tabletten fijn te wrijven en toe te dienen met een beetje voedsel.

4.10 Overdosering
Amoxicilline en clavulaanzuur zijn zeer veilig.

4.11. Wachttijd
Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Synulox is een combinatie van een bactericide penicilline (β-lactam) met een β-lactamase remmende enzyme.
ATC VetCode: QJ01CR02

5.1. Farmacodynamische eigenschappen
SYNULOX 50 mg Smakelijke tabletten is een combinatie van amoxycilline en clavulaanzuur, een krachtige inhibitor van de β-lactamasen, die de bactericide activiteit van de penicillinen tegen bacteriële stammen, die resistent zijn door productie van penicillinase, herstelt.
Algemeen is amoxicilline in vitro actief tegen een groot aantal Grampositieve bacteriën, aëroben en anaëroben, alsook veel gramnegatieve bacteriën.
Clavulaanzuur inhibeert op snelle, progressieve en irreversibele wijze een groot aantal β-lactamasen, geproduceerd door Grampositieve en Gramnegatieve bacteriën, door een stabiel molecule-enzym-complex te vormen. Het wordt tijdens dit proces vernietigd en beschermt amoxicilline aldus tegen inactivering door deze enzymen.

Hierdoor wordt het werkzaamheidsspectrum van amoxycilline uitgebreid: het clavulaanzuur herstelt de activiteit van amoxycilline tegen stammen die resistent geworden zijn door afscheiding van een plasmidisch penicillinase (*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella)*, en breidt het werkzaamheidsspectrum van amoxycilline uit tot stammen die van nature resistent zijn door hun chromosomaal gemedieerde productie van β-lactamasen (Klebsiella, Proteus, *Bacteroides fragilis*).

De onderstaande tabellen geven de MIC_{50} en MIC_{90}-waarden (uitgedrukt in concentratie amoxicilline/clavulaanzuur) in vitro voor de bacteriële pathogenen bij honden en katten.

Minimale Inhibitorische Concentraties (MIC, µg/ml) tegenover de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur tegen bacteriële pathogenen bij de hond.

Pathogenen	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Minimum**	**Maximum**
Staphylococcus intermedius	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	2/1
B-haemolytic Streptococcus	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25
Staphylococcus aureus	2/1	2/1	≤0.5/0.25	2/1
Escherichia coli	4/2	8/4	1/0.5	64/32
Pasteurella multocida	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	1/0.5
Proteus mirabilis	1/0.5	1/0.5	≤0.5/0.25	2/1
Enterobacter sp.	4/2	32/16	1/0.5	32/16
Prevotella spp.	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	1/0.5

Minimale Inhibitorische Concentraties (MIC, µg/ml) tegenover de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur tegen bacteriële pathogenen bij de kat.

Pathogenen	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Minimum**	**Maximum**
Staphylococcus intermedius	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25
B-haemolytic Streptococcus	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	2/1
Staphylococcus aureus	≤0.5/0.25	16/8	≤0.5/0.25	16/8
Escherichia coli	4/2	16/8	1/0.5	64/32
Pasteurella multocida	≤0.5/0.25	≤05/0.25	≤0.5/0.25	1/0.5
Proteus mirabilis	1/0.5	2/1	1/0.5	4/2
Prevotella sp.	≤0.5/0.25	1/0.5	≤0.5/0.25	8/4
Peptostreptococcus sp.	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	1/0.5
Bacteroides sp.	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	≤0.5/0.25	2/1

De verworven resistentie is wijdverspreid onder de Enterobacter ssp. Er is een tendens tot resistentie voor *E.coli*.
Pseudomonas aeruginosa is van nature resistent aan de combinatie.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Amoxicilline wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. Bij de hond is de systemische biobeschikbaarheid 60 tot 70%. Na absorptie worden de hoogste concentraties gevonden in de nieren (urine) en de gal, dan in de lever, de longen, het hart en de milt. De distributie van amoxicilline in de cerebrospinale vloeistof is zwak tenzij het hersenvlies niet ontstoken is. Amoxicilline wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren (onveranderd in de urine).
Clavulaanzuur wordt goed geabsorbeerd na orale toediening en bezit gelijkaardige farmacokinetische eigenschappen als amoxicilline. Clavulaanzuur kenmerkt zich door een goede weefseldistributie (extracellulair) maar dringt zwak binnen in de melk en de cerebrospinale vloeistof. Hij wordt uitgescheiden via de nieren in een onveranderde vorm met een eliminatie halfwaarde tijd van ongeveer 75 minuten. Aangezien de concentratie van clavulaanzuur in het lichaam gedeeltelijk afhankelijk is van zijn interactie met de β-lactamasen, zijn de farmacokinetische studies voornamelijk gefocusseerd op amoxicilline.

<u>Katten</u>
Studies in de kat hebben aangetoond dat na een unieke of herhaalde toediening van Synulox tabletten aan een dosis van 12.5 mg/kg, de T_{max} voor amoxicilline 1 à 2 uur bedraagt, met een C_{max} tussen 4.5 ± 0.08 µg/ml en 7.93 ± 2.86 µg/ml. De gemiddelde eliminatie halfwaarde tijd van amoxicilline bevindt zich tussen 0.97 en 1.4 uur.
In dezelfde studies heeft clavulaanzuur een C_{max} tussen 1.49 ± 0.52 en 3.23 ± 0.85 µg/ml en een T_{max} van 0.5 à 1 uur. De eliminatie halfwaarde tijd bevindt zich tussen 0.5 en 0.82 uur.
In een andere gepubliceerde studie werden gelijkaardige waarden aangetoond voor zowel amoxicilline als voor clavulaanzuur. De C_{max} waarden waren iets hoger maar de reden hiervoor is dat er een hogere dosis Synulox (25 mg/kg) werd toegediend.

Honden

Verschillende studies, waarbij 60 honden een dosis Synulox tabletten kregen aan 12.5 mg/kg, geven voor amoxiclline een T_{max} tussen 1 en 2 uur en een C_{max} tussen 5.0 en 8.28 µg/ml. De gemiddelde eliminatie halfwaarde tijd van amoxicilline bevindt zich tussen 1.15 en 1.44 uur.

Een andere studie aan een dosis van 12.5 mg/kg tweemaal per dag, geeft voor amoxicilline een C_{max} van 6.42 à 6.90 µg/ml bekomen 1 à 1.5 uur na toediening, en een eliminatie halfwaarde tijd van 1.1 ± 0.12 uur.

De C_{max} voor clavulaanzuur bedraagt 0.8 à 1.97 µg/ml met een T_{max} van 0.5 à 1.5 uur. De eliminatie halfwaarde tijd bedraagt 0.49 à 0.82 uur.

Een gepubliceerde studie, uitgevoerd aan een dosis van 25 mg/kg, geeft voor amoxicilline een C_{max} van 12.0 ± 3.12 µg/ml, een T_{max} van 1.57 ± 0.43 uur en een eliminatie halfwaarde tijd van 1.51 ± 0.21 uur.

De waarden voor clavulaanzuur zijn de volgende: C_{max} van 2.3 ± 0.99 µg/ml, T_{max} van 1.05 ± 0.51 uur en een eliminatie halfwaarde tijd van 0.83 ± 0.18 uur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Magnes. Stearas, Carboxymethylamyl., Silic. dioxid. colloid., Cerevisiae ferm. sicc., Erythros., Cellulos.

6.2. Belangrijke onverenigbaarheden

Geen enkele gekend.

6.3. Houdbaarheidstermijn

24 maanden.

6.4. Bijzondere maatregelen bij bewaring

Bewaren bij een temperatuur ≤ 25°C.

6.5. Verpakking

Dozen met 10 en 100 tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte producten

De gepaste voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te vermijden dat het product in het leefmilieu terechtkomt.

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

Zoetis Belgium s.a.
Rue Laid Burniat, 1
B-1348 Louvain-la-Neuve

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

SYNULOX 50 mg Smakelijke tabletten : BE-V131092
SYNULOX 250 mg Smakelijke tabletten : BE-V131117
SYNULOX 500 mg Smakelijke tabletten : BE-V182865

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22/06/2015.

OP DIERGENEESKUNDIG VOORSCHRIFT