

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Combiclav intramamarna suspenzija za krave v laktaciji

2. Sestava

Vsak intramamarni injektor (3 g) vsebuje:

Učinkovine:

amoksisicilin (kot amoksisicilin trihidrat)	200 mg
klavulanska kislina (kot kalijev klavulanat)	50 mg
prednizolon	10 mg

Oljna suspenzija je krem do bež barve.

3. Ciljne živalske vrste

Govedo (krave v laktaciji).

4. Indikacije

Za zdravljenje kliničnih primerov mastitisa, ki ga povzročijo naslednje bakterije, občutljive za kombinacijo amoksisicilina in klavulanske kisline:
stafilokoki (vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamazo),
streptokoki (vključno s *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*),
Escherichia coli (vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamazo).

5. Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovine ali na katero koli pomožno snov.

6. Posebna opozorila

Posebna opozorila:

Ne uporabite v primerih, povezanih s *Pseudomonas*.

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pred zdravljenjem obrišite vrh seska s priloženimi krpicami za čiščenje seskov.

Priporočila za preudarno rabo:

Zdravilo se sme uporabljati samo za zdravljenje kliničnega mastitisa.

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali.

Če to ni možno, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljne bakterije.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Kombinacija amoksisicilina in klavulanske kisline se sme uporabiti le za zdravljenje kliničnih stanj, pri katerih je bil opažen ali se pričakuje slab odziv na zdravljenje z drugimi razredi protimikrobnih zdravil.

Izogibajte se uporabi zdravila v čredah, kjer ni bilo izoliranih sevov streptokokov, ki proizvajajo betalaktamazo. Veterinarji morajo stremeti k uporabi ozkospektralnih antibiotikov, če je mogoče. Neustrezna uporaba zdravila lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne na betalaktamske antibiotike in lahko zmanjša učinek zdravljenja z betalaktamskimi antibiotiki zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Hranjenju telet z mlekom zdravljenih krav, ki vsebuje ostanke antibiotikov, se je treba izogibati do konca obdobja karence za mleko, razen v kolostralni fazi, saj bi lahko prišlo do selekcije odpornih bakterij v črevesni mikrobioti telet in povečanega izločanja teh bakterij s fecesom.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

To zdravilo lahko povzroči draženje kože in oči. Izogibajte se stiku s kožo in očmi. V primeru stika s kožo ali očmi jih sperite z veliko čiste vode.

Krpice za čiščenje seskov, ki so priložene zdravilu, vsebujejo izopropilalkohol, ki lahko pri nekaterih ljudeh povzroča draženje kože ali oči.

Pri dajanju zdravila in rokovanju s krpicami za čiščenje seskov je priporočljivo nositi rokavice.

Penicilini in cefalosporini lahko povzročijo preobčutljivost (alergijo) po injiciranju, vdihavanju, zaužitju ali stiku s kožo.

Preobčutljivost na peniciline lahko povzroči navzkrižne reakcije s cefalosporini in obratno. Alergijske reakcije na te učinkovine so občasno lahko resne.

Ne rokujte s tem zdravilom, če veste, da ste nanj občutljivi, ali so vam odsvetovali delo z njim.

Z zdravilom ravajte zelo previdno, izogibajte se izpostavljenosti in upoštevajte vse priporočene previdnostne ukrepe.

Če se po tem, ko ste bili izpostavljeni zdravilu, pojavijo simptomi, kot je kožni izpuščaj, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite to navodilo za uporabo ali ovojnino.

Otekanje obraza, ustnic in oči ali oteženo dihanje so resnejši simptomi, ki zahtevajo nujno zdravniško pomoč.

Po uporabi zdravila si umijte roke.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Prednizolon lahko povzroča motnje v delovanju endokrinega sistema, zato je to zdravilo lahko nevarno za ribe in druge vodne organizme. Zdravljene živali zato ne smejo imeti dostopa do vodotokov v prvih 12 urah po zdravljenju.

Brežost in laktacija:

Lahko se uporablja v obdobju brežosti in laktacije.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Niso znane.

Preveliko odmerjanje:

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju ni pričakovati nobenih neželenih dogodkov.

Glavne inkompatibilnosti:

Ni smiselno.

7. Neželeni dogodki

Govedo (krave v laktaciji):

Zelo redki (< 1 žival / 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri):	Preobčutljivostne reakcije
--	----------------------------

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali lokalnemu predstavništvu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: <https://www.jazmp.si/spletni-obrazec/>.

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

Intramamarna uporaba.

Vsebino enega injektorja se previdno iztisne v sesek okužene četrti vsakih 12 ur, po vsaki od treh zaporednih molž.

Pri okužbah s *Staphylococcus aureus* bo morda potrebno daljše protimikrobno zdravljenje. Celotni čas zdravljenja mora določiti veterinar, vendar pa mora biti zdravljenje dovolj dolgo, da se zagotovi popolna odprava intramamarne okužbe.

Kombinirano zdravljenje za zdravljenje mastitisa pri kravah. V primerih, ko je potrebno sistemsko in intramamarno zdravljenje, zlasti v primerih resnega kliničnega mastitisa, se zdravilo Klavuxil 140/35 mg/ml suspenzijo za injiciranje lahko daje v kombinaciji s tem zdravilom.

Za kombinirano zdravljenje je treba upoštevati naslednji minimalni režim zdravljenja:

Klavuxil 140/35 mg/ml suspenzija za injiciranje	Combiclav intramamarna suspenzija za krave v laktaciji
Intramuskularno dajanje v odmerku 8,75 mg/kg telesne mase (7,0 mg amoksicilina in 1,75 mg klavulanske kisline), kar ustreza 1 ml zdravila/20 kg telesne mase na dan, 3 dni zapored, kot sledi:	Vsebino enega injektorja se previdno iztisne v sesek okužene četrti vsakih 12 ur po vsaki od treh zaporednih molž, kot sledi:
8,75 mg/kg telesne mase (7,0 mg amoksicilina, 1,75 mg klavulanske kisline), to je 1 ml/20 kg telesne mase	Vsebino enega injektorja se previdno iztisne v sesek okužene četrti
24 ur	12 ur
↓	↓
8,75 mg/kg telesne mase (7,0 mg amoksicilina, 1,75 mg klavulanske kisline), to je 1 ml/20 kg telesne mase	Vsebino enega injektorja se previdno iztisne v sesek okužene četrti
24 ur	12 ur
↓	↓
8,75 mg/kg telesne mase (7,0 mg amoksicilina, 1,75 mg klavulanske kisline), to je 1 ml/20 kg telesne mase	Vsebino enega injektorja se previdno iztisne v sesek okužene četrti
Po potrebi se lahko Klavuxil 140/35 mg/ml suspenzijo za injiciranje daje dodatna dva dni za skupno 5 dni zdravljenja z injekcijami	

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

Vsak injektor uporabite le enkrat.

Neuspešno uporabljene, delno izpraznjene injektorje je treba zavreči.
Obolele četrti povsem izmolzite. Po temeljitnem čiščenju in razkuževanju seska ter ustja seskovega kanala s krpicami za čiščenje seskov, previdno iztisnete vsebino enega injektorja v vsako obolelo četrt. Zdravilo razporedite tako, da nežno masirate sesek in vime prizadete živali.

10. Karenca

Meso in organi: 7 dni.

Mleko: 84 ur.

Kombinirano zdravljenje:

Kadar se to zdravilo in zdravilo Klavuxil 140/35 mg/ml suspenzija za injiciranje uporabljata v kombinaciji, je karenca po dajanju zadnjega odmerka Klavuxil 140/35 mg/ml suspenzije za injiciranje, dane po minimalnem režimu odmerjanja naslednja:

Meso in organi: 42 dni.

Mleko: 84 ur.

11. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Shranjujte na suhem mestu.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu in škatli po Exp. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

To zdravilo ne sme priti v vodotoke, ker je zelo nevaren za ribe in druge vodne organizme. Ne odvrzite zdravilo ali prazno embalažo v ribnike, tekoče vode ali odtočne kanale.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranja

DC/V/0640/001

Enoodmerni bel 3g injektor iz polietilena nizke gostote (LDPE) z belo LDPE dvojno potisno zaporko.

Škatle s 3, 12 in 24 injektorji vključno s 3, 12, ali 24 posamezno zaviti krpicami za čiščenje seskov, ki vsebujejo izopropilalkohol, ali vedra s 120 injektorji, vključno s 120 posamezno zaviti krpicami za čiščenje seskov, ki vsebujejo izopropilalkohol.
Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

13.12.2024

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom :

Norbrook Laboratories (Ireland) Limited
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irska

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

Norbrook Manufacturing Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irska

Norbrook Laboratories Limited
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP
Združeno kraljestvo

Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

GENERA SI d.o.o., Parmova ulica 53, 1000 Ljubljana, Slovenija, tel: +386 1 436 44 66

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

17. Druge informacije

Amoksisicilin je baktericidni betalaktamski antibiotik s širokim spektrom delovanja. Klavulanska kislina inaktivira betalaktamaze. Ta kombinacija je učinkovita proti mikroorganizmom, ki proizvajajo betalaktamazo.

Prednizolon je kortikosteroid in deluje protivnetno.

In vitro klavulanska kislina in amoksisicilin v kombinaciji učinkujeta na številne klinično pomembne bakterije, vključno z naslednjimi mikroorganizmi, ki so pogosto povezani z mastitisom pri kravah: stafilokoki (vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamazo), streptokoki (vključno s *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*),

Escherichia coli (vključno s sevi, ki proizvaja betalaktamazo).

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) teh ciljnih mikroorganizmov, ki so bili določeni iz vzorcev, zbranih v devetih državah EU (in sicer v Belgiji, Češki, Danski, Franciji, Nemčiji, Italiji, Nizozemski, Španiji in Združenem kraljestvu)¹, kažejo dovzetnost za amoksisicilin in klavulansko kislino, ki se uporabljata v kombinaciji v skladu s smernicami² inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI) o mejnih vrednostih (tabela 1 in 2).

Tabela 1: Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l) amoksisicilina/klavulanske kisline proti sevom mastitisa pri kravah molznicah v devetih EU državah

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	KNS	<i>S. uberis</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoksisicilin/klavulanska kislina	8	1	0,5	0,5	≤0,03

Tabela 2: Mejne vrednosti odpornosti (mg/l) za ciljne bakterije Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI)

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	KNS ³	<i>S. uberis</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoksisicilin/klavulanska kislina	≥32	≥8	≥8	≥32	≥8	≥32

¹Antimikrobna občutljivost patogenov, ki povzročajo mastitis, izoliranih iz obolelih krav molznic v Evropi: rezultati spremljanja VetPath, *European society of clinical microbiology and infectious diseases* (ECCMID) (Evropsko združenje za klinično mikrobiologijo in infektivne bolezni), 2015.

²*Clinical and Laboratory Standards Institute* (Inštitut za klinične in laboratorijske standarde) (2013). Odobreni standardi – četrta izdaja, CLSI dokument VETO01-A4, Wayne, PA, ZDA.

³KNS – Koagulaza negativni stafilokoki.

Mehanizmi, na katerih temelji protimikrobna odpornost pri streptokokih so lahko pridobljeni z mutacijo intrinzičnih genov ali horizontalne izmenjave genskih materialov, ki kodirajo determinante odpornosti. Sevi *E. coli* in *Staphylococcus*, ki povzročajo mastitis so znani po tem, da pridobijo odpornost s horizontalnim prenosom genov in bakteriofagim/plazmidnim prenosom ter tudi z njihovo sposobnostjo, da tvorijo biofilm.

Prevalenca pridobljene odpornosti je še zlasti velika pri *E. coli*. Pri nekaterih sevih *Staphylococcus aureus* (na meticilin odporen *S. aureus*, MRSA) in *Staphylococcus pseudintermedius*, odpornost proti vsem betalaktamom prinaša sprememba ciljnih proteinov celične stene (proteini, ki vežejo penicilin). To je pogosto povezano z odpornostjo proti več drugim antimikrobnim spojinam z navzkrižno odpornostjo.

Sevi *E. coli* in *Staphylococcus*, ki povzročajo mastitis, so znani po tem, da pridobijo odpornost s horizontalnim prenosom genov in bakteriofagim/plazmidnim prenosom ter tudi z njihovo sposobnostjo, da tvorijo biofilm.

Dokumentirano je bilo, da so farmakokinetične lastnosti penicilinov (vključno z amoksisicilinom) po intramamarnem dajanju pokazale hitro izločanje zdravila iz mleka. Povprečni čas zadrževanja ima večkrat nižjo vrednost od določenega razpolovnega časa izločanja in znaša le 3,4 ure. Koncentracija zdravila v mleku se relativno hitro zmanjša in proces je zelo dinamičen.