

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Amoksiklav 500 mg/g + 125 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak g vsebuje:

Učinkovini:

amoksicilin 500 mg
(kar je enakovredno 573,88 mg amoksicilin trihidrata)

klavulanska kislina 125 mg
(kar je enakovredno 148,88 mg kalijevega klavulanata)

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin
citronska kislina, brezvodna
natrijev citrat (E331)
manitol (E421)

Rumenkast do rumen fin prašek.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Zdravljenje okužb, ki jih pri prašičih povzročajo na amoksicilin občutljivi mikroorganizmi:

- infekcije dihal,
- infekcije prebavil.

Protimikrobni spekter vključuje vrste iz rodov: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium* spp., *Campylobacter* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Brucella* spp., *Bordetella* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. ter vrste *E. coli*, *Arcanobacterium pyogenes* in *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na kateri koli penicilinski antibiotik ali na katero koli pomožno snov.

Zdravila se ne sme dajati kuncem, morskim prašičkom, hrčkom, skakačem ali drugim majhnim rastlinojedim živalim.

3.4 Posebna opozorila

Zaradi možne odpornosti sevov *E. coli* je pred zdravljenjem kolibaciloze priporočljivo preveriti občutljivost povzročitelja.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Kot posledica bolezni se lahko spremeni vnos zdravila s strani živali. V primeru nezadostnega vnosa krme/vode je treba živali zdraviti parenteralno.

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti, pri tem tudi upoštevajte uradne nacionalne in regionalne doktrine glede uporabe širokospektralnih protimikrobnih zdravil. Ne uporabite v primerih bakterij, občutljivih na ozkospektralne peniciline ali na amoksisicilin kot edino učinkovino.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti amoksisicilinu in klavulanski kislini, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi betalaktamskimi antibiotiki zaradi možnosti navzkrižne odpornosti.

Dajanje zdravila se ne sme uporabiti kot orodje za nadzor nekliničnih okužb s salmonelo v prašičjih čredah. Strogo se priporoča, da se zdravila ne uporabi kot orodje v programih za nadzor salmonele.

V primeru zgodovine MRSA na farmi je neprimerno uporabiti kombinacijo amoksisicilina in klavulanske kisline, saj obstaja verjetnost koselekcije za MRSA.

Uporabo tega zdravila je treba kombinirati z dobrimi praksami upravljanja, kot so dobra higiena, ustrezno prezračevanje, ustrezno število živali na določenem prostoru.

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

Osebe z znano preobčutljivostjo na kateri koli penicilinski antibiotik naj se izogibajo stiku z zdravilom.

Z zdravilom ravnajte kar najbolj pazljivo, izogibajte se izpostavljenosti in upoštevajte previdnostne ukrepe.

Če se po tem, ko ste bili izpostavljeni zdravilu, pojavijo simptomi, kot je na primer kožni izpuščaj, takoj poiščite zdravniško pomoč. Otekanje obraza, ustnic ali oči ali pa oteženo dihanje so resnejši simptomi, pri katerih bi lahko bila potrebna nujna medicinska pomoč.

Penicilini in cefalosporini lahko povzročijo preobčutljivost (alergijo) po izpostavljenosti po injiciranju, vdihavanju, zaužitju ali stiku s kožo. Preobčutljivost na peniciline lahko vodi do navzkrižne reakcije na cefalosporine in obratno. Alergijske reakcije na te učinkovine so lahko občasno resne.

Izogibajte se vdihavanju prahu. Nosite bodisi polovično masko z respiratorjem za enkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN149, bodisi respirator za večkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN140 s filtrom, ki ustreza evropskemu standardu EN143.

Med pripravo in dajanjem medicirane vode nosite rokavice.

Po rokovanju z zdravilom ali medicinirano vodo umijte izpostavljeno kožo.

Po rokovanju z zdravilom si umijte roke.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Prašiči:

Zelo redki (< 1 žival / 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri):	Blage prebavne motnje (diareja, bruhanje) Anafilaksija Kožne reakcije
--	---

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodila za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na laboratorijskih živalih in prašičih niso bili dokazani negativni učinki amoksicilina in klavulanske kisline na plodnost, razvoj ploda ter na potek brejosti. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Penicilini (na splošno)

probenicid, oksifenbutazon	- upočasnitev izločanja penicilina preko ledvic
neomicin	- peroralno dan neomicin zavira resorpcijo penicilina v črevesju
kloramfenikol	- lahko zavre baktericidno delovanje penicilina

V dostopni veterinarski znanstveni literaturi ni bilo objavljenih nobenih posebnih podatkov o interakcijah kombinacije amoksicilin - klavulanska kislina (A/C) z drugimi zdravili.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Dajanje v vodo za pitje.

Priporočen odmerek je 2 g zdravila na 100 kg telesne mase dvakrat dnevno. Zdravljenje traja pet dni.

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali.

Bistra raztopina se pripravi tako, da se 20 g praška raztopi v najmanj sedmih litrih vode. Svežo raztopino je treba pripraviti tik pred uporabo. Dve uri pred dajanjem odmerka zdravila je treba živalim omejiti dostop do vode. Pripravljeno raztopino je treba porabiti v 24 urah. Živalim se ne sme dajati vode, v kateri ni zdravila, obenem z vodo, ki zdravilo vsebuje.

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Zaradi velike terapevtske širine učinkovin, prisotnih v zdravilu, je nevarnost prevelikega odmerjanja zanemarljiva.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Meso in organi: 1 dan.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QJ01CR02

4.2 Farmakodinamika

Mehanizem delovanja

Amoksicilin

Je polsintetični derivat penicilina. Spada v skupino širokospektralnih penicilinov, občutljivih na β -laktamazo. Penicilini preprečujejo nastajanje celične stene pri bakterijah in sicer tako, da vplivajo na

transpeptidazne encime, ki so odgovorni za nastanek navzkrižnih povezav med peptidoglikanskimi prameni. Ti encimi so tako pri grampozitivnih kot pri gramnegativnih bakterijah vezani na skupino beljakovin, imenovanih "beljakovine, ki vežejo penicilin" (PBP).

Med rastjo bakterijskih celic avtolizini v fazi oblikovanja peptidoglikanske strukture mrežo neprestano cepijo in s tem zagotavljajo sprejemna mesta za nove pramene. Normalna rast bakterij je odvisna od ravnotežja med izgrajevanjem stene in njeno samorazgradnjo. Ko penicilin reagira s PBP in prepreči delovanje sintetičnih encimov, se oblikujejo pomanjkljive celične stene, kar ima za posledico nenormalno podaljšanje celic, nastanek sferoplastov ali pa razpad zaradi osmoze.

Penicilini na splošno delujejo baktericidno, lahko pa pride tudi do bakteriolize.

Vendarle pa imajo betalaktamski antibiotiki v koncentracijah, ki so manjše od najmanjše zaviralne koncentracije (MIK), dodatne učinke na strukturo bakterij in njihovo delovanje, kar po drugi strani spodbuja fagocitozo.

Betalaktamski antibiotiki zelo malo vplivajo na že oblikovano steno bakterijske celice. Ker je aktivnost penicilinov večja v fazi rasti bakterij, se morajo tudi na te antibiotike občutljivi organizmi dejavno razmnoževati oziroma rasti. Penicilini so nekoliko bolj aktivni tudi v rahlo kislem okolju (pH = 5,5 do 6,5) in sicer morebiti zaradi boljšega prodiranja v membrane.

Klavulanska kislina

Kot zaviralec penicilinaze, klavulanska kislina reagira z β -laktamazo ali penicilinazo, ki jo proizvajajo določene bakterije, kot na primer *Staphylococcus aureus*, in na ta način povečuje sposobnost amoksicilina, da izrazi svoj baktericidni učinek na celično steno bakterij. Reakcija β -laktamaze in klavulanske kisline ima za posledico vedno bolj izraženo inaktivacijo encima, ki sledi začetni zaviralni fazi. Klavulanska kislina posnema penicilin na ta način, da najprej reagira na beta-laktamaznem mestu; vendar pa s tem, da je vedno močnejše pritrjena, blokira to mesto. Za klavulansko kislino niso poročali, da bi zavirala delovanje encimov sesalcev.

Odpornost bakterij

Amoksicilin

Opisanih je bilo več mehanizmov, ki so odgovorni za nastanek odpornosti na betalaktamske antibiotike, najpomembnejši med njimi pa je inaktivacija z encimi.

Obstaja najmanj šest glavnih vrst β -laktamaznih encimov, ki lahko razcepijo β -laktamski obroč, kar ima za posledico neučinkovitost zdravila.

Med amoksicilinom in ampicilinom obstaja popolna navzkrižna odpornost.

Klavulanska kislina

Iz različnih raziskav odpornosti na kombinacijo amoksicilin - klavulanska kislina (A/C) izhaja, da ima kombinacija manjši selektivni pritisk kot pa sam amoksicilin.

Protimikrobni spekter

Amoksicilin

Protimikrobni spekter amoksicilina je podoben protimikrobnemu spektru ampicilina, kadar ga ocenjujemo z vrednostjo MIK, vendar pa so raziskave na miših pokazale, da je amoksicilin, kadar je bil prisoten v enaki serumski koncentraciji, hitreje in popolneje deloval baktericidno kot pa ampicilin. Protimikrobni spekter vključuje vrste iz rodov: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium* spp., *Campylobacter* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Brucella* spp., *Bordetella* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. ter vrste *E. coli*, *Arcanobacterium pyogenes* in *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Klavulanska kislina

Klavulanska kislina ima le majhno intrinzično protibakterijsko delovanje. Je močan zaviralec široke palete β -laktamaz, ki jih proizvajajo gramnegativni mikroorganizmi, vključno z β -laktamazami, ki jih na osnovi prenosa dela kromosomske mase proizvajajo *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. in *Bacteroides* spp. β -laktamaze, ki jih proizvaja *Staphylococcus* spp., so občutljive za zaviralca.

Klavulanska kislina nima nikakršnega zaviralnega delovanja na β -laktamaze, ki jih s posredovanjem kromosomov proizvajajo nekateri običajni in klinično pomembni povzročitelji bolezni, vključno s *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. in *Proteus vulgaris*.

Za različne mikroorganizme so navajali reprezentativne najmanjše zaviralne koncentracije za kombinacijo amoksisicilin - klavulanska kislina (A/C) in te vrednosti so se gibale med 0,02 µg/ml in 1,25 µg/ml za najobčutljivejše mikroorganizme. *Pseudomonas aeruginosa* in *Mycoplasma* spp. so bili odporni.

Preglednica 1: Reprezentativne najmanjše zaviralne koncentracije (MIK) (µg/ml) za kombinacijo amoksisicilin - klavulanska kislina (A/C). Vrednosti se nanašajo na občutljive organizme (z izjemo tistih, navedenih za mikroorganizme, ki proizvajajo β-laktamazo), pri njih pa niso upoštevani odporni sevi, ki bi se lahko pojavili.

Grampozitivni	A/C
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,04
<i>Staphylococcus aureus</i> (β-laktamaza+)	0,08
<i>Streptococcus. agalactiae</i>	0,04
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,02
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	0,06
<i>Clostridium</i> spp.	0,1

Gramnegativni	A/C
<i>E.coli</i>	5
<i>E.coli</i> (β-laktamaza +)	5–10
<i>Salmonella</i> spp.	1,25
<i>Klebsiella</i> spp.	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R
<i>Haemophilus</i> spp.	0,3
<i>Bordetella bron.</i>	5
<i>Pasteurella</i> spp.	0,08
<i>Bacteroides</i> spp.	0,5
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i> (prej <i>Treponema hyodysenteriae</i>)	0,3
<i>Mycoplasma</i> spp.	R

R - odpornost

V študiji določitve MIK so testirali protibakterijsko aktivnost zdravila Amoksiklav (Xiclav) 500 mg/g + 125 mg/g prašek proti različnim sevom povzročiteljev *E. coli* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* (vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamaze). Povzročitelje so izolirali iz prašičev, ki so izvirali iz različnih držav (Velika Britanija, Francija, Danska).

Rezultate so ovrednotili tako, da so sledili prelomnim točkam občutljivosti povzročiteljev (susceptibility breakpoints).

	Prelomne točke MIK (µg/ml)		
	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
NCCLS vrednosti A/C	≤8/4	16/8	≥32/16
XICLAV equivalent amoxi/clav	≤8/2	16/4	≥32/8
XICLAV equivalent total mass	≤10	16–32	≥40

Vsi sevi povzročitelja *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ki so bili testirani v omenjeni študiji, so bili občutljivi na kombinacijo A/C v zdravilu Amoksiklav (Xiclav).

Rezultati občutljivosti povzročitelja *E. coli* so zbrani v spodnji tabeli:

	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
Število sevov <i>E. coli</i>	39	13	3

Študija ni pokazala razlik v občutljivosti na kombinacijo A/C med sevi, ki proizvajajo betalaktamaze in med tistimi, ki zaviralcev ne proizvajajo. Majhna razlika v občutljivosti je bila opažena med sevi iz različnih geografskih področij: sevi, izolirani na Danskem, so imeli nižji MIK₅₀ kot tisti iz Velike Britanije in Francije.

Sevi <i>E. coli</i> izolirani v	VB	Francija	Danska
MIK ₅₀	8	8	4
MIK ₉₀	16	32	16
Geometrična sredina MIK	6,7	8	4,2

Sevi APP izolirani v	VB	Francija	Danska
MIK50	0,5	0,5	0,5
MIK90	1	1	0,5
Geometrična sredina MIK	0,6	0,6	0,4

P. Pohl je proučeval stopnjo občutljivosti povzročiteljev *E. coli* (2447 sevov) in *Salmonella* (1395 sevov), ki jih je izoliral iz prašičev, govedi in perutnine v Belgiji. Testirali so štirinajst preparatov, med drugim tudi kombinacijo A/C, za katero je bila občutljivost potrjena za vse seve *E. coli* (izolirane iz prašičev z dizenterijo ali edemsko boleznijo), kot tudi za vse seve *Salmonella*.

4.3 Farmakokinetika

Absorpcija

Amoksisicilin

Po peroralnem dajanju se amoksisicilin dobro absorbira.

Prisotnost hrane v prebavnem traktu ne zavira absorpcije po peroralnem dajanju.

Po šestih urah znaša delež amoksisicilina v seču 70 %.

Biološka razpoložljivost amoksisicilina znaša približno 30 %, sistemska razpoložljivost pa 60 do 70 %.

Klavulanska kislina

Sočasno dajanje kombinacije amoksisicilin - klavulanska kislina (A/C) ne vpliva na absorpcijo obeh učinkovin.

Farmakokinetične lastnosti amoksisicilina in klavulanske kisline so podobne.

Porazdelitev

Amoksisicilin

Amoksisicilin se dobro porazdeli po telesnih tekočinah in koncentracije v mleku so za približno faktor 10 manjše od koncentracij, ugotovljenih v serumu.

Amoksisicilin se porazdeli v mišice, jetra, žolč, ledvice in seč.

Visoke koncentracije so prisotne v prebavnem traktu.

Nizke koncentracije so prisotne v slabo prekrvavljenih področjih, kot so roženica, hrustanec in kosti.

Penicilini običajno ne prehajajo dobro preko nepoškodovane krvno-možganske in placentne pregrade ter v mlečno žlezo in prostatu.

Ob vnetju je prehajanje povečano, tako da je mogoče v abscesih, plevralni, peritonealni in sinovialni tekočini doseči učinkovite koncentracije.

Stopnja vezave na beljakovine v serumu prašičev znaša $19,6 \pm 4$ (SEM)%. Po peroralnem in parenteralnem (i. m.) dajanju je prišlo do znatnega kopičenja amoksisicilina v ledvicah in seču. Pol ure do dve uri po dajanju so v sinovialni tekočini ugotovili 40 do 60 % serumske koncentracije zdravila. Znatni delež odmerka se zadrži v prebavnem traktu. Terapevtsko učinkovite koncentracije so se ohranjale v želodcu in tankem črevesu, in sicer v času od dveh ur po dajanju pa do najmanj 12 ur po dajanju. Raziskave zmanjševanja koncentracij v tkivih po dajanju peroralnih in parenteralnih pripravkov v priporočenih odmerkih in časovnih presledkih nakazujejo, da koncentracije zaostankov zdravila dosežejo najmanjše vrednosti 24 ur po dajanju, kar je v skladu s farmakokinetičnimi predvidevanji.

Klavulanska kislina

Farmakokinetične lastnosti klavulanske kisline so združljive s farmakokinetičnimi lastnostmi amoksisicilina.

Biološka presnova

Amoksisicilin

Penicilini se na splošno izločajo v nespremenjeni obliki, vendar pa lahko pride do določene hidrolize β -laktamskega obroča, kar ima za posledico nastanek peniciloiinske in penamaldične kisline kot najpomembnejših presnovkov (običajno znaša delež presnove 20 %), ki se tudi izločajo s sečem.

Nastali derivati peniciloiinske kisline lahko učinkujejo alergeno.

Klavulanska kislina

Ugotovili so, da se klavulanat *in vivo* pri živalih razgrajuje, pri čemer se presnovki izločajo skozi pljuča, z blatom in sečem, v seču pa se šest ur po peroralno danem odmerku pojavi samo 20–60 % nespremenjenega klavulanata.

Izločanje

Amoksisicilin

Razpolovni čas izločanja je približno 60 do 90 minut.

Penicilini se običajno izločajo v nespremenjeni obliki.

Amoksisicilin se izloča preko ledvic, kar ima za posledico visoke koncentracije tako v ledvičnem tkivu kot v seču, kjer je koncentracija lahko 100-krat večja od koncentracije v serumu.

Približno 20 % se ga preko ledvic izloči z glomerularno filtracijo, približno 80 % pa s tubularno filtracijo. Izločanje preko žolča je tudi lahko ena izmed pomembnejših poti izločanja pri širokospektralnih polsintetičnih penicilinih.

Penicilini se izločajo tudi z mlekom, čeprav pogosto le v sledovih; v normalnem vimenu se lahko zadržujejo do 90 ur.

Klavulanska kislina

Izloča se z urinom z glomerularno filtracijo, z blatom, žolčem (1 %) in skozi pljuča, vendar se šest ur po peroralno danem odmerku v seču pojavi le 20–60 % nespremenjene klavulanske kisline.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Penicilini (na splošno) so v raztopini fizikalno nezdružljivi s/z: klorpromazinom, dekstrozo, natrijevim kloridom, eritromicinom, gentamicinom, kanamicinom, hidrokortizonom, linkomicinom, tetraciklinom, streptomycinom in polimiksinom.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 7 dni.

Rok uporabnosti po raztapljanju: 24 ur.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi pod 25 °C.

Shranjujte v originalnem tesno zaprtem vsebniku. Shranjujte na suhem mestu.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Zdravilo je pakirano v vreče iz polietilena (LDPE), ki se nahajajo v vsebnikih iz polipropilena (PPL), z zamaški iz polietilena (LDPE).

Velikost pakiranja: 500 g.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

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.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco GmbH

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

NP/V/0011/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 16. 11. 1998

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

19.2.2024

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

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