

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Combiclav intramamarna suspenzija za krave v laktaciji

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak intramamarni injektor (3 g) vsebuje:

Učinkovine:

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

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin
aluminijev natrijev silikat
cetil in stearylalkohol, emulgirajoči (vrsta B)
vazelin, beli
parafin, redko tekoči

Oljna suspenzija je krem do bež barve.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Govedo (krave v laktaciji)

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Za zdravljenje kliničnih primerov mastitisa, ki ga povzročijo naslednje bakterije, občutljive za kombinaciji 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).

3.3 Kontraindikacije

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

3.4 Posebna opozorila

Ne uporabite v primerih, povezanih s *Pseudomonas*.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pred zdravljenjem obrišite vrh seska s priloženimi krpami 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 amoksicilina 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. V primeru *E.coli* mastitisov z blagimi do zmernimi kliničnimi znaki bi pristop brez protimikrobnih zdravil moral biti prva možnost za zdravljenje. 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.

Večine ESBL in beta-laktamaz AmpC, ki jih proizvajajo sevi *E.coli* kombinacija amoksicilina/klavulanske kisline morda ne bo inhibirala. 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 ravnajte 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 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.

3.6 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. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavništvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Lahko se uporablja v obdobju brejosti in laktacije.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Intramamarna uporaba.

Injektor smete uporabiti samo enkrat. Neuspešno uporabljene, delno izpraznjene injektorje je treba zavreči.

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

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.

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
	Vsebino enega injektorja se previdno iztisne v sesek okužene četrti

8,75 mg/kg telesne mase (7,0 mg amoksisilina, 1,75 mg klavulanske kisline), to je 1 ml/20 kg telesne mase Po potrebi se lahko Klavuxil 140/35 mg/ml suspenzijo za injiciranje daje dodatna dva dni za skupno 5 dni zdravljenja z injekcijami	
--	--

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

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju ni pričakovati nobenih neželenih dogodkov.

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: 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.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QJ51RV01

4.2 Farmakodinamika

Amoksisilin 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 amoksisilin 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 proizvajajo 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 amoksisilin 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) amoksicilina/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>
Amoksicilin/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>
Amoksicilin/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 infekcijske 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 protimikrobnim 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.

4.3 Farmakokinetika

Dokumentirano je bilo, da so farmakokinetične lastnosti penicilinov (vključno z amoksicilinom) 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.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Shranjujte na suhem mestu.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

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

Velikost pakiranja:

Škatle s 3, 12 in 24 injektorji vključno s 3, 12, ali 24 posamezno zavitiimi krpicami za čiščenje seskov, ki vsebujejo izopropilalkohol, ali vedra s 120 injektorji, vključno s 120 posamezno zavitiimi krpicami za čiščenje seskov, ki vsebujejo izopropilalkohol.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

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.

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.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Norbrook Laboratories (Ireland) Limited

7. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

DC/V/0640/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 7.11.2018

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

13.12.2024

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>).