**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACEPŘÍBALOVÁ INFORMACE PRO**

**Combiclav intramamární suspenze pro dojnice v laktaci**

**1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE**

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Norbrook Laboratories Limited

Station Works

Newry

Co. Down

BT35 6JP

Spojené království

**2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Combiclav intramamární suspenze pro dojnice v laktaci

**3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK**

Každý 3g intramamární aplikátor obsahuje:

Amoxicillinum (jako amoxicillinum trihydricum) 200 mg

Acidum clavulanicum (jako kalii clavulanas) 50 mg

Prednisolonum 10 mg

Krémová až žlutohnědá olejovitá suspenze.

**4. INDIKACE**

Léčba klinických mastitid krav způsobených následujícími bakteriemi citlivými ke kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové:

Staphylococcus (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu)

Streptococcus(včetně *S. agalactiae, S. dysgalactiae* a *S. uberis*),

*Escherichia coli* (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu).

**5. KONTRAINDIKACE**

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

**6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Ve velmi vzácných případech se mohou projevit akutní alergické reakce (u méně než 1 zvířete z 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Pokud se u vašeho zvířete vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému veterinárnímu lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit prostřednictvím formuláře na webových stránkách ÚSKVBL elektronicky, nebo také přímo na adresu:

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

Hudcova 56a

621 00 Brno

Mail: [adr@uskvbl.cz](mailto:adr@uskvbl.cz)

Webové stránky: <http://www.uskvbl.cz/cs/farmakovigilance>

**7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT**

Skot (dojnice v laktaci).

**8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Intramamární podání.

Aplikátor smí být použit pouze jednorázově. Částečně vypotřebované aplikátory z důvodu nezdařeného podání by měly být zklikvidovány.

Obsah jednoho injektoru by měl být jemně vpraven do každé zasažené čtvrti strukovým kanálkem ve 12 -ti hodinových intervalech po třech po sobě jdoucích dojeních.

Vydojte infikované čtvrtě. Po důkladném očistění a dezinfekci struku a ústí strukového kanálku přiloženými čistícími utěrkami jemně vpravte obsah jednoho injektoru do každé zasažené čtvrti. Rozptylte přípravek jemnou masáží struku a vemene postiženého zvířete.

V případě infekcí vyvolaných *Staphylococcus aureus*, může být potřeba delší doba antibakteriální terapie. Z tohoto důvodu musí být celková délka terapie založena na uvážení veterinárního lékaře a měla by být tak dlouhá, aby se zajistila úplné zvládnutí intramamární infekce.

**9. POKYN PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ**

Intramamární aplikátor je určen pro jednorázové použití.

**10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)**

Maso: 7 dní

Mléko: 84 hodin

**11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v suchu.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a etiketě po “EXP".

**12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ**

Pouze pro zvířata.

# Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Před ošetřením očistěte konec struku přiloženou čistící utěrkou.

Doporučení pro obezřetné použití

Přípravek by měl být použit pouze pro léčbu klinické formy mastitidy.

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledku testování citlivosti bakterií izolovaných ze zvířete. Pokud to není možné, léčba by měla vycházet z místních (na úrovni regionu, farmy), epidemiologických údajů o citlivosti cílových bakterií.

Při použití přípravku je třeba zohlednit oficiální, národní a regionální pravidla antibiotické politiky.

Kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové by měla být vyhrazena pro léčbu klinických stavů, které měly slabou odezvu nebo u kterých se očekává slabá odezva na léčbu antimikrobiky z jiných farmakologických skupin.

Vyhněte se použití přípravku ve stádech, ve kterých nebyly izolovány beta-laktamázu produkující kmeny stafylokoků. Veterináři by měli snažit používat úzkospektrá antibiotika, pokud je to možné. Nevhodné použití přípravku může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k beta-laktamovým antibiotikům a může snížit účinnost léčby beta-laktamovými antibiotiky v důsledku možné zkřížené rezistence.

Mělo by se zabránit zkrmování mléka obsahujícího rezidua antibiotik telatům až do konce ochranné lhůty mléka, kromě fáze produkce kolostra, protože by mohlo dojít k selekci rezistentních bakterií ve střevní mikroflóře telat a zvýšit vylučování těchto bakterií trusem.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Peniciliny a cefalosporiny mohou po injekci, inhalaci, požití nebo po kontaktu s kůží vyvolat přecitlivělost (alergii). Přecitlivělost na peniciliny může vést ke zkříženým reakcím s cefalosporiny a naopak. Alergické reakce na tyto látky mohou být v některých případech vážné.

Nemanipulujte s přípravkem, pokud víte, že jste přecitlivělí nebo pokud vám bylo doporučeno s přípravky tohoto typu nepracovat.

Při manipulacispřípravkem dodržujte všechna doporučená bezpečnostní opatření a buďte maximálně obezřetní*,* aby nedošlo k přímému kontaktu.

Tento přípravek může způsobit podráždění kůže a očí. Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima. V případě kontaktu s kůží nebo očima opláchněte postižené místo velkým množstvím čisté vody.

Pokud se po přímém kontaktu s přípravkem objeví příznaky jako například kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte lékaři toto upozornění. Otok obličeje, rtů či očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžitou lékařskou péči.

Po použití si umyjte ruce.

Další opatření

Přípravek může být nebezpečný pro vodní organismy. Z tohoto důvodu by ošetřená zvířata neměla mít přístup k vodním zdrojům v prvních 12 hodinách po ošetření.

Březost a laktace:

Žádná zvláštní opatření.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Při náhodném předávkování se nepředpokládá výskyt nežádoucích účinků.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Nejsou známy.

**13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA**

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

**14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE**

Prosinec 2018

**15. DALŠÍ INFORMACE**

Pouze pro zvířata.

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Jednodávkové 3g bílé LDPE aplikátory s dvojitým bílým LDPE mačkacím uzávěrem. Karton se 3, 12 a 24 aplikátory, nebo barel se 120 aplikátory včetně 3, 12, 24 nebo 120 individuálně zabalených čistících utěrek na struky, které obsahují izopropylalkohol.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Amoxicillin je širokospektré baktericidní beta-laktamové antibiotikum. Kyselina klavulanová inaktivuje beta-laktamázy. Tato kombinace je účinná proti mikroorganismům produkujícím beta-laktamázu.

Prednisolon je protizánětlivý kortikosteroid.

*In vitro*, je kombinace kyseliny klavulanové a amoxicilinu účinná proti celé řadě klinicky významných bakterií včetně následujících organismů, které jsou běžně spojeny s výskytem bovinní mastitidy:

Stafylokoky (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu)

Streptokoky (včetně *S. agalactiae, S. dysgalactiae* a *S. uberis*)

*Escherichia coli* (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu).

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) těchto cílových mikroorganismů stanovené na základě vyšetření vzorků odebraných v devíti státech EU (Belgie, České republiky, Dánska, Francie, Německa, Itálie, Nizozemska, Španělska a Spojené království)1, prokazují citlivost patogenů ke kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové v souladu s pokyny pro hraniční hodnoty Institutu pro klinické a laboratorní standardy (CLSI)2 (tabulka 1 a 2).

Tabulka 1: Minimální inhibiční koncentrace (mg/l) amoxicilinu/kyseliny klavulanové proti kmenům vyvolávajícím mastitidy u mléčného skotu v devíti státech EU

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *E. coli* | *S. aureus* | *CNS* | *S. uberis* | *S. dysgalactiae* |
| Amoxicilin/Kyselina klavulanová | 8 | 1 | 0,5 | 0,5 | <0,03 |

Tabulka 2: Hraniční hodnoty rezistence (mg/l) dle Institutu pro klinické a laboratorní standardy (CLSI) pro cílové bakterie

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *E. coli* | *S. aureus* | *CNS3* | *S. uberis* | *S. agalactiae* | *S. dysgalactiae* |
| Amoxicilin/Kyselina klavulanová | >32 | >8 | >8 | >32 | >8 | >32 |

1 Citlivost k antimikrobikům u patogenů vyvolávajících mastitidy izolovaných z postižených dojnic v celé Evropě: výsledky monitoringu VetPath, Evropská společnost pro klinickou mikrobiologii a infekční choroby (ESCMID), 2015.  
2 Institut pro klinické a laboratorní standardy (2013). Schválené standardy - čtvrté vydání, dokument CLSI VETO01-A4, Wayne, PA, USA.  
3 CNS – koaguláza-negativní stafylokoky

Mechanizmy, které jsou podstatou rezistence k antimikrobikům u rodu *Streptococcus*, mohou být získané prostřednictvím mutace vlastních genů nebo horizontální výměnou genetického materiálu kódujícího determinanty rezistence. Kmeny *E. coli* a *Staphylococcus* vyvolávající mastitidy jsou známé tím, že získávají rezistenci prostřednictvím horizontálního přenosu genetické informace a přenosem bakteriofágy/plazmidy, a také v důsledku schopnosti tvořit biofilm.

Prevalence získané rezistence je vysoká zejména u *E. coli*. U některých kmenů *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* rezistentní k meticilinu, MRSA) a *Staphylococcus* *pseudintermedius*, je rezistence ke všem beta-laktamům způsobená alterací cílových proteinů buněčné stěny (proteiny vázající penicilin). To je často spojováno s rezistencí k řadě dalších antimikrobních sloučenin se zkříženou rezistencí.

Bylo zdokumentováno že farmakokinetické vlastnosti penicilinů (včetně amoxicilinu) po intramamárním podání poukazují na rychlou eliminaci léčiva z mléka. Průměrná doba setrvání (MRT) v mléce má několikanásobně nižší hodnotu, než stanovený poločas eliminace a dosahuje pouze 3,4 hodiny. Koncentrace léčiva v mléce klesá poměrně rychle a tento proces je velmi dynamický. Vyhodnocení PK/PD poměru pro intramamární podání ukázalo, že doba účinku, kdy t>MIC90 u původců mastitid odpovídá 42 ± 2,4 h. Zjišťováním deplece reziduí amoxicilinu po intramamárním podání se ukázalo, že koncentrace amoxicilinu v mléce nad MIC90 (2µg/ml) pro *Staphylococcus aureus* přetrvávají 12 hodin po poslední aplikaci. Pro *Escherichia coli* byly zjištěny individuální koncentrace amoxicilinu nad MIC90 (16 µg/ml) pro dobu, kterou pokryjí první dvě podání. Koncentrace pokrývající MIC90 pro *Escherichia coli,* byly detekovány po třetím podání za 10 hodin a po 12-ti hodinách již jen částečně vyhovující. Po 24 hodinách byly koncentrace, v porovnání s MIC90 , příliš nízké.

Pokud chcete získat informace o tomto veterinárním léčivém přípravku, kontaktujte prosím příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.