

VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

V/NRP/00/1119

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Amoksiklav 62,5 % ūdenī šķīstošs pulveris cūkām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g pulvera satur:

Aktīvās vielas:

Amoksicilīns (amoksicilīna trihidrāta veidā)	500 mg
Klavulānskābe (kālija klavulanāta veidā)	125 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ūdenī šķīstošs pulveris.
Iedzeltens līdz dzeltens smalks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Cūkas.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Pret amoksicilīnu jutīgu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai, ieskaitot elpceļu infekcijas un gremošanas trakta infekcijas.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvajām vielām, citām β -laktāma grupas antibiotikām vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot trušiem, jūrascūciņām, kāmjjiem vai citiem maziem zālēdājiem.

Nelietot dzīvniekiem ar nieru darbības traucējumiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Šīs zāles drīkst lietot tikai cūkām.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi. Šo veterināro zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu mikroorganismu jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar reģionālo, saimniecības līmeņa epidemioloģisko situāciju par mērķa baktēriju jutību.

Zāļu lietošana, atšķirīgi no zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināt rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem pretmikrobu līdzekļiem, jo ir iespējama krusteniskās rezistences rašanās.

Šīs veterinārās zāles jāizvēlas tikai tādu klīnisko stāvokļu ārstēšanai, kuros novērojama vāja vai iespējami vāja reakcija uz ārstēšanu ar citu grupu pretmikrobiem līdzekļiem vai šaura spektra β -laktāma grupas pretmikrobiem līdzekļiem.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Penicilīni un cefalosporīni pēc injekcijas, ieelpošanas, norīšanas vai saskares ar ādu var izraisīt pastiprinātas jutības reakcijas (alerģiju). Pastiprināta jutība pret penicilīniem var radīt krustenisko reakciju pret cefalosporīniem un otrādi. Pret šīm vielām dažkārt var novērot nopietnas alerģiskas reakcijas.

Personām, ar zināmu pastiprinātu jutību pret penicilīniem, vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Zāles jālieto piesardzīgi, ievērojot visus ieteiktos piesardzības pasākumus.

Ja pēc zāļu lietošanas novērojami tādi simptomi kā ādas izsitumi, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam. Ja novērojami tādi simptomi kā sejas, lūpu vai acu pietūkums vai apgrūtināta elpošana, kas ir daudz nopietnāki simptomi, nepieciešama tūlītēja medicīniskā palīdzība.

Mazgāt rokas pēc šo veterināro zāļu lietošanas.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Penicilīnu un cefalosporīnu lietošana var izraisīt pastiprinātas jutības reakcijas. Dažkārt alerģiskās reakcijas pret šīm vielām var būt smagas.

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un pelēm netika konstatēta mutagēna, teratogēna vai fetotoksiska iedarbība. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Probenicīds, oksifenbutazons palēnina Amoksiklav 62,5 % izvadīšanu caur nierēm.

Lietojot neomicīnu iekšķīgi, tiek kavēta Amoksiklav 62,5 % absorbcija zarnās.

Hloramfenikols var kavēt Amoksiklav 62,5 % baktericīdo darbību.

Nelietot amoksicilīnu vienlaikus ar bakteriostatiskām zālēm, iespējamās antagonistiskās darbības dēļ.

4.9 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni.

Ieteicamā deva: 2 g Amoksiklav 62,5% /100 kg ķermeņa svara 2 reizes dienā.

Ārstēšanas ilgums ir 5 dienas.

Izšķīdināt 20 g pulvera ne mazāk kā 7 litros ūdens, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Vispirms nepieciešamo pulvera daudzumu izšķīdināt mazākā daudzumā remdena ūdens (līdz 25 °C) un rūpīgi samaisīt. Pēc tam pieliet atlikušo ūdens daudzumu, lai pulveris pilnībā izšķīstu.

Pagatavot svaigu zāļu šķīdumu neilgi pirms lietošanas. Ārstēšanas laikā nedrīkst būt pieejami citi dzeramā ūdens avoti

Ik pēc 24 stundām ir jāpagatavo jauns zāļu ūdens šķīdums.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Nav noteikta.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Gaļai un blakusproduktiem: 1 diena.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikrobu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, amoksicilīns un fermentu inhibitors.

ATĶ vet kods: QJ01CR02.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Darbības mehānisms

Amoksicilīns ir pussintētisks penicilīns. Tas pieder pie plaša spektra β-laktamāzes jutīgo penicilīnu grupas. Šīs klases penicilīni tiek iegūti pussintētiskā veidā no 6-APA (aminopenicilānskābe). Penicilīni kavē baktērijas šūnapvalka attīstību, traucējot transpeptidāzes enzīmu darbību, kas nodrošina krustenisko saišu veidošanos starp peptidoglikāna virknēm. Šie enzīmi ir saistīti ar proteīnu grupu gan grampozitīvās, gan gramnegatīvās baktērijās, kas tiek sauktas par penicilīnu saistošiem proteīniem (PSP).

Baktērijas šūnapvalka attīstības laikā, kad tiek veidota peptidoglikāna struktūra, autolizīni nepārtraukti šķeļ režģi, lai nodrošinātu akceptora vietas jaunām virknēm. Kad penicilīns mijiedarbojas ar penicilīnu saistošiem proteīniem un kavē sintētiski radītos enzīmus, tiek veidots bojāts šūnapvalks, kā rezultātā tiek radīts patoloģisks šūnu pagarinājums, sferoplasta veidošanās vai osmotiskā līze. Parasti penicilīnu iedarbība ir baktericīda, lai gan ir iespējama bakteriolīzes veidošanās. Tomēr, ja vērtības ir mazākas par MIC, β-laktāma grupas antibiotikas rada paliekošu ietekmi uz baktēriju struktūru un darbību, kas savukārt veicina fagocitozi.

β-laktāma grupas antibiotikām ir neliela ietekme uz izveidoto baktērijas šūnapvalku, un pat jutīgiem organismiem ir aktīvi jāvairojas un jāattīstās: penicilīni ir aktīvāki baktēriju attīstības laikā. Tie arī mēdz būt aktīvāki nedaudz skābā vidē (pH = 5,5 - 6,5).

Klavulānskābe

Klavulānskābe kā penicilināzes inhibitors reaģē ar β-laktamāzi vai penicilināzi, ko veido noteiktas baktērijas, piemēram, *Staphylococcus aureus*, tādējādi palielinot amoksicilīna spēju veidot savu baktericīdo ietekmi uz baktērijas šūnapvalku. β-laktamāzes un klavulānskābes reakcijas rezultātā tiek radīta enzīma progresīva inaktivācija, kas seko sākotnējai kavēšanas fāzei. Klavulānskābe imitē penicilīnu, sākotnēji reaģējot β-laktamāzes atrašanās vietā. Tomēr, tai stingrāk piestiprinoties, tā bloķē noteikto vietu. Nav ziņots par to, ka klavulānskābe kavētu zīdītāju enzīmus.

Baktēriju rezistence

Amoksicilīns

Vissvarīgākais baktērijas rezistences mehānisms pret β-laktamāzes grupas antibiotikām ir enzīmu inaktivācija.

Ir vismaz 6 nozīmīgākie β-laktamāzes enzīmu tipi, kas var sašķelt β-laktamāzes gredzenu, kas savukārt padara zāles par neaktīvām. Pastāv pilnīga krusteniskā rezistence starp amoksicilīnu un ampicilīnu.

Klavulānskābe

Dažādos pētījumos par rezistenci pret amoksicilīna un klavulānskābes (A/C) kombināciju ir redzams, ka šī kombinācija rada mazāku selektīvo spiedienu nekā amoksicilīns viens pats.

Antimikrobās darbības spektri

Amoksicilīns

Amoksicilīna antimikrobās darbības spektrs ir līdzīgs ampicilīna spektram, ja tiek novērtēts pēc MIK. Tomēr eksperimentālos pētījumos ar žurkām ir uzrādīts, ka amoksicilīns ar tādu pašu koncentrāciju serumā rada straujāku un pilnīgāku baktericīdo ietekmi, nekā to dara ampicilīns. Antimikrobās

darbības spektrs ietver *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Trueperella*, *Clostridium*, *Fusiformis* spp., *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Brucella*, *Pasteurella*.

Klavulānskābei ir tikai vāja antibakteriālā darbība. Tā ir spēcīgi iedarbīgs inhibitors plaša spektra β-laktamāzei, ko veido gramnegatīvie mikroorganismi, tostarp hromosomu pastiprinātas β-laktamāzes, kuras veido *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. un *Bacteroides* spp. Turklāt *Staphylococcus* spp. veidotās β-laktamāzes ir jutīgas pret inhibitoru.

Klavulānskābei ir ierobežojoša aktivitāte pret hromosomu pastiprinātajām β-laktamāzēm, kuras veido daži vispārēji un klīniski nozīmīgi patogēni, tostarp *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* un *Proteus vulgaris*.

Dažiem mikroorganismiem ir ziņots par A/C kombinācijas raksturīgi mazu ierobežojošo koncentrāciju. Visjutīgākajiem mikroorganismiem tā bija no 0,02 μg/ml līdz 1,25 μg/ml. *Pseudomonas aeruginosa* un *Mycoplasma* spp. bija rezistenti.

A/C kombinācijas raksturīgā MIK (μg/ml). Skaitļi attiecas uz jutīgiem organismiem (izņemot tos, kas saistīti ar β-laktamāzes producentiem), un netiek ņemti vērā rezistentie celmi, kas var izveidoties.

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

Gramnegatīva	A/C
<i>E. coli</i>	5
<i>E. coli</i> (β-laktamāze+)	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 bronchiseptica</i>	5
<i>Pasteurella</i> spp.	0,08
<i>Bacteroides</i> spp.	0,5
<i>Serpulina hyodysenteriae</i>	0,3
<i>Mycoplasma</i> spp.	R

5.2 Farmakokinētiskie dati

Absorbcija

Amoksicilīns

Pēc iekšķīgi lietojamā pulvera absorbcijas amoksicilīnam ir lielāka rezistence pret kuņģa sulu nekā ampicilīnam, un tas tiek labi absorbēts. Nav novērots, ka absorbciju, kas seko pēc iekšķīgi lietojamā pulvera uzņemšanas, kavētu barības atrašanās gremošanas traktā. Amoksicilīns tiek pilnīgāk absorbēts nekā ampicilīns, kas tiek pamatots ar 70 % urīna atjaunošanos 6 stundu laikā salīdzinājumā ar ampicilīna 40 - 50 %. Amoksicilīns rada arī lielāku koncentrāciju serumā (no pusotras līdz trīs reizēm lielāku par to, ko sasniedz ar ampicilīnu). Amoksicilīna biopieejamība ir apmēram 30 % un sešas reizes lielāka par to, kas piemīt ampicilīnam.

Sistēmiskā pieejamība ir 60 - 70 %.

Klavulānskābe

A/C vienlaicīga lietošana neizraisa nekādu ietekmi attiecībā uz šo abu sastāvdaļu absorbciju.

Kuņģa-zarnu trakta sekrēcija neiznīcina klavulānskābi, kā arī tā netiek strauji absorbēta. Amoksicilīna un klavulānskābes farmakokinētiskās īpašības ir samērā līdzīgas.

Izplatīšanās organismā

Amoksicilīns

Visu aminopenicilīnu eliminācijas pusperiods ir 60 - 90 minūtes. Amoksicilīns tiek labi izkliedēts organisma šķidrums, un koncentrācija pienā ir zemāka par koncentrāciju serumā, kas tiek apliecināts ar koeficientu – apmēram 10.

Amoksicilīns tiek izkliedēts muskuļos, aknās, žultī, nierēs un urīnā.

Gremošanas traktā tiek konstatēta augsta tā koncentrācija.

Zema koncentrācija tiek konstatēta ķermeņa daļās, kur notiek vāja perfūzija, piemēram, acs radzene, skrimšļi un kauli.

Iekaisums palielina izkliedi un dažu penicilīnu iedarbīgumu var sasniegt abscesu, plaušu, vēdera dobuma un locītavu šķidrums.

Penicilīni ir atgrīzeniski un brīvi piesaistās plazmas proteīniem (parasti ampicilīnam ir apmēram 20 %).

Klavulānskābe

Klavulānskābes farmakokinētiskās īpašības ir līdzvērtīgas amoksicilīna īpašībām. Netiek novērotas klavulanāta uzkrāšanās pazīmes, kamēr kreatinīna atbrīvošanās vērtība nav zemāka par 10 ml/min. Klavulānskābei ir raksturīga strauja iekļūšana vēdera dobuma šķidrumā.

Klavulānskābe rada terapeitiskos efektu žultī, vidusauss šķidrumā un mandelēs.

Klavulānskābe šķērso placentu, un tā ir atrodama jaundzimušo nabas saites asinīs, bet nav atrodama pienā. Klavulānskābe neiekļūst mīkstajos smadzeņu apvalkos, kas nav iekaisuši.

Izdalīšanās

Amoksicilīns

Parasti penicilīni izdalās nemainīgā sastāvā. Amoksicilīna izdalīšanās notiek caur nierēm, radot augstu koncentrāciju gan nieru audos, gan urīnā, kur koncentrācija var būt 100 reizes lielāka par serumā esošo. Apmēram 20 % no izdalīšanās caur nierēm notiek ar glomerulāro filtrāciju un apmēram 80 % ar tubulāro reabsorbciju. Žults ceļš var būt arī plašā spektra pussintētisko penicilīnu galvenais izdalīšanās ceļš.

Penicilīnu klīrensa vērtības ir mazākas jaundzimušajiem nekā pieaugušajiem dzīvniekiem.

Klavulānskābe

Klavulānskābe nonāk urīnā ātrāk nekā amoksicilīns. Tā tiek izvadīta caur urīnu ar glomerulāro filtrāciju, fekālijām, žulti (1 %) un plaušām, bet 6 stundas pēc iekšķīgas lietošanas tikai 20 - 60 % no tās urīnā paliek nemainīga.

Biotransformācija

Amoksicilīns

Parasti penicilīni izdalās nemainīgā sastāvā, lai gan notiek β-laktāma gredzena hidrolīze, kas ierosina penicilīna un penamaldskābes kā galvenos metabolītus (parasti metabolizēti tiek 20 %), kas arī tiek izdalīti urīnā. Veidotie penicilīna skābes atvasinājumi var darboties kā alergēni.

Klavulānskābe

Ir pierādīts, ka klavulanāts sadalās *in vivo* dzīvniekiem, metabolīti tiek izdalīti caur plaušām, fēcēm un urīnu, bet 6 stundas pēc iekšķīgas lietošanas tikai 20 – 60 % no tā urīnā paliek nemainīgs. Galvenais metabolīts (I metabolīts) tika identificēts kā 2,5-dihidro-4(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirrole-3-karboksilskābe. II metabolīts tika identificēts kā 1-amino-hidroksibutān-2-ons.

Cūkām pēc iekšķīgas un parenterālās (intramuskulāras) devu lietošanas tika novērota ievērojama amoksicilīna uzkrāšanās nierēs un urīnā. ½ - 2 stundas pēc devas lietošanas tika konstatēta 40 – 60 % koncentrācija serumā, locītavu šķidrumā. Nozīmīga devas proporcija paliek gremošanas traktā. 2 līdz vismaz 12 stundu laikā pēc devas lietošanas terapeitiski noderīga koncentrācija saglabājās kuņģī un tievajās zarnās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens citronskābe
Bezūdens nātrija citrāts
Mannīts

6.2 Būtiska nesaderība

Penicilīni (parasti) ir fizikāli nesaderīgi maisījumā ar šādām vielām: hlorpromazīns, dekstroze, nātrija hlorīds (vārāmā sāls), eritromicīns, gentamicīns, kanamicīns, hidrokortizons, linkomicīns, streptomicīns, tetraciklīns un polimiksīns.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 7 dienas.
Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas saskaņā ar lietošanas instrukciju: 24 stundas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.
Uzglabāt sausā vietā.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Amoksiklav 62,5% tiek iepildīts polietilēna (LDPE) maisiņos un pēc tam ievietots polipropilēna (PPL) kastē. Polietilēna maisiņi pa 100 g, 500 g.
Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 4
27472 Cuxhaven
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

V/NRP/00/1119

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 28/04/2000
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 21/12/2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2018

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Recepšu veterinārās zāles.