

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

CLAVUBACTIN® 500/125 mg tabletit koirille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttavat aineet: *määrä*

Amoksisilliini (amoksisilliiniriidraattina)	500 mg
Klavulaanihappo (kaliumklavulaaninaattina)	125 mg

Apuaine(et):

sakkariinatrium	7,00 mg
-----------------	---------

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Kellertävänvalkoinen tai vaaleankeltainen pyöreä tabletti, jossa ristikkäisjakouurre yhdellä puolella tablettia. Tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen osaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Koira.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmille herkkien bakteerien aiheuttamat tulehdukset koirilla, kuten:

- ihoinfektiot (sekä pinnallinen että syvä pyoderma), joiden aiheuttajina ovat stafylokokit (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat) ja streptokokit
- virtsateiden infektiot, joiden aiheuttajina ovat stafylokokit (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat), streptokokit, *Escherichia coli* (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat), *Fusobacterium necrophorum* ja *Proteus spp.*
- hengitysteiden infektiot, joiden aiheuttajina ovat stafylokokit (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat), streptokokit ja pasteurellat
- suolistoinfektiot, joiden aiheuttajina ovat *Escherichia coli* (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat) ja *Proteus spp.*
- suuontelon (limakalvojen) infektiot, joiden aiheuttajina ovat klostridit, korynebakteerit, stafylokokit (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat), streptokokit, *Bacteroides spp.* (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat), *Fusobacterium necrophorum* ja pasteurellat.

4.3 Vasta-aiheet

Älä käytä eläimille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä penisilliinille tai muille beetalaktaamiryhmän aineille.

Älä käytä vakavassa munuaisten vajaatoiminnassa, johon liittyy anuria ja oliguria.

Älä käytä kaneille, marsuille, hamstereille tai gerbiileille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei tunnettuja.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Kansalliset eläinlääketieteelliset suositukset laajakirjoisten antibioottien käytöstä tulee huomioida.

Älä käytä tapauksiin, jotka ovat herkkiä kapeakirjoisille penisilliineille tai pelkälle amoksisilliinille. Hoidon aloittamisen yhteydessä hoidontarpeen aiheuttavan organismin herkkyys tulisi testata ja hoitoa jatkaa vasta, kun herkkyys kyseiselle yhdistelmälle on varmistettu.

Valmisteen epäasiallinen käyttö saattaa lisätä resistenttien bakteerikantojen muodostumista ja vähentää valmisteen tehoa.

Eläimillä, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, annos ja annosväli tulee harkita tarkoin.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Penisilliinit ja kefalosporiinit voivat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita (allergiaa) injektion, inhalaation, nielemisen tai ihokontaktin jälkeen. Penisilliiniyliherkkyys voi aiheuttaa ristireaktion kefalosporiineille ja päinvastoin.

Näiden aineiden aiheuttamat allergiset reaktiot voivat joskus olla vakavia.

- Älä käsittele valmistetta, jos olet herkistynyt sen aineosille, tai jos sinua on kehoitettu olemaan käsittelemättä vastaavia valmisteita.
- Vältä valmisteen joutumista iholle ja silmiin.
- Jos saat valmisteen käsittelystä esimerkiksi ihon kutinaa, ota yhteys lääkäriin ja näytä lääkärille tämä ohje. Kasvojen, huulien tai silmien turvotus tai hengitysvaikeudet ovat vakavampia oireita ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.
- Pese kädet valmisteen käsittelyn jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Lieviä ruoansulatuskanavan oireita (ripuli, pahoinvointi, oksentelu) voi esiintyä lääkkeen annon jälkeen.

Allergisia reaktioita (ihoreaktiot, anafylaksia) voi esiintyä ajoittain.

4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Rotilla ja hiirillä tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä valmisteen teratogeenisesta tai fetotoksisesta vaikutuksesta. Kantavilla tai imettävillä koirilla ei ole tehty tutkimuksia. Tällaisissa tapauksissa hoitavan eläinlääkärin tulee arvioida hyöty-haittasuhde ennen valmisteen käyttöä.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kloramfenikoli, makrolidit, sulfonamidit ja tetrasykliinit voivat estää penisilliinien antibakteerisen vaikutuksen.

4.9 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta koirille.

Oikean annostuksen määrittämiseksi ja aliannostuksen välttämiseksi eläin tulee punnita mahdollisimman tarkasti.

Annostus

Ohjeannos on 12,5 mg/kg vaikuttavia aineita yhteensä (=10 mg amoksisilliiniä ja 2,5 mg klavulaanihappoa) kahdesti päivässä.

<u>Eläimen paino</u> (kg)	<u>Tablettien lukumäärä kahdesti päivässä</u>		
	<u>Amoksisilliini 50 mg/ klavulaanihappo 12,5 mg</u>	<u>Amoksisilliini 250 mg/ klavulaanihappo 62,5 mg</u>	<u>Amoksisilliini 500 mg/ klavulaanihappo 125 mg</u>
1 – 1,25	☐		
1,25 – 2,5	☐		
2,5 – 3,75	☐		
3,75 – 5	⊕		
5 – 6,25	⊕☐	☐	
6,25 – 12,5		☐	☐
12,5 – 18,75		☐	
18,75 - 25		⊕	☐
25 – 31,25		⊕☐	
31,25 – 37,5		⊕☐	
37,5 - 50			⊕
50 – 62,5			⊕☐
62,5 - 75			⊕☐

Vaikeissa ihoinfektioissa suositellaan kaksinkertaista annosta (25 mg/kg kahdesti päivässä).

Hoidon kesto

- Tavallisesti riittää 5–10 päivän hoito.
- Kroonisissa tapauksissa on suositeltavaa pidentää hoitoaikaa seuraavasti:
 - Krooniset ihotulehdukset: vaikeasti paranevat tapaukset tai syvät pyodermat 10–30 päivää tai pidempään (aina 6–8 viikkoon saakka) riippuen kliinisestä vasteesta.
 - Krooniset virtsarakkotulehdukset: 10–28 päivää.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet)

Lieviä ruoansulatuskanavan oireita (ripuli, pahoinvointi, oksentelu) voi esiintyä normaalia useammin yliannostuksen jälkeen.

4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATCvet-koodi: QJ01CR02

Amoksisilliini on puolisynteettinen, bakterisidisesti vaikuttava penisilliini, joka kuuluu beetalaktaamiantibiooteihin. Klavulaanihappo on beetalaktamaasi-inhibiittori, jonka rakenne on samankaltainen kuin penisilliinin perusrankaan. Vastustuskyvyn penisilliiniryhmän antibiooteille aiheuttavat usein beetalaktamaasi-entsyymit. Nämä entsyymit tuhoavat antibiootin ennen kuin se pystyy vaikuttamaan itse bakteereihin.

Klavulaanihappo estää tämän bakteerien puolustuskonin inaktivoimalla beetalaktamaasin. Bakteerit, jotka tuottavat ekstrakromosomaalisia beetalaktamaaseja ja ovat näin vastustuskykyisiä amoksisilliinille, ovat *in vitro* herkkiä klavulaanihapon läsnäollessa. Eläinlääketieteessä hyvä kliininen teho on osoitettu, kun klavulaanihappoa on 1 osa ja amoksisilliinia on 4 osaa.

In vitro amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmän on osoitettu tehoavan moniin kliinisesti tärkeisiin aerobisiin ja anaerobisiin bakteereihin. Monet gram-positiiviset bakteerit ovat erittäin herkkiä, mukaan lukien stafylokokit (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat, MIC₉₀ 0,6 mikrog/ml), klostridit (MIC₉₀ 0,5 mikrog/ml), korynebakteerit ja streptokokit. Gram-negatiivisista bakteereista herkkiä ovat *Bacteroides spp* (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat, MIC₉₀ 0,5 mikrog/ml), pasteurellat (MIC₉₀ 0,12 mikrog/ml), *Escherichia coli* (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat, MIC₉₀ 8 mikrog/ml) ja *Proteus spp* (MIC₉₀ 0,5 mikrog/ml). Joidenkin *E. coli* ja klebsiellalajien herkkyys vaihtelee.

Koirista ja kissoista eristetyillä patogeeneilla bakteereilla tehdyissä herkkyysmäärytyksissä todettiin seuraavat MIC₅₀-arvot amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmälle (2:1): *Proteus spp* 0,5 mikrog/ml, *Staphylococcus intermedius* 0,094 mikrog/ml ja *Bordetella bronchiseptica* 4 mikrog/ml.

Bakteerit, joiden MIC₉₀-arvo on pienempi tai yhtä suuri kuin 2 mikrog/ml, katsotaan herkiksi ja bakteereja, joiden MIC₉₀-arvo on suurempi tai yhtä suuri kuin 8 mikrog/ml, pidetään resistentteinä. Resistenssiä esiintyy enterobakteereilla ja *Pseudomonas aeruginosa* sekä metisilliinille resistentillä *Staphylococcus aureus*lla. Myös joidenkin *E. coli* -kantojen on raportoitu olevan resistenttejä.

5.2 Farmakokinetiikka

Klavulaanihapon farmakokinetiikka on karkeasti arvioiden verrattavissa amoksisilliinin kinetiikkaan. Amoksisilliini imeytyy hyvin suun kautta annettuna. Koirilla hyväksikäytettävyys on 60–70 %. Amoksisilliinilla (pKa 2,8) on melko pieni jakaantumistilavuus, vähäinen sitoutuminen plasman proteiineihin (koirilla 34 %) ja lyhyt eliminaatiopuoliintumisaika johtuen munuaistubulusten aktiivisesta erityksestä. Imeytymisen jälkeen korkeimmat lääkeainepitoisuudet todetaan munuaisissa (virtsa) ja sapessa, joiden jälkeen tulevat maksa, keuhkot, sydän ja perna.

Amoksisilliinin kulkeutuminen aivoselkäydinnesteeseen on normaalisti vähäistä, elleivät aivokalvot ole tulehtuneet.

Myös klavulaanihappo (pKa 2,7) imeytyy hyvin suun kautta annettuna. Kulkeutuminen aivoselkäydinnesteeseen on vähäistä. Plasman proteiineihin klavulaanihappo sitoutuu noin 25 %:sti ja sen eliminaatiopuoliintumisaika on lyhyt. Klavulaanihappo eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (muuttumattomana virtsassa).

Seuraavassa taulukossa on esitetty koirille Clavubactin®-annoksella 25 mg/kg suun kautta annosteltuna (= 20 mg amoksisilliinia + 5 mg klavulaanihappoa) saadut farmakokineettiset parametrit

C _{max} (µg/ml)	t _{max} (tuntia)	t _{1/2} (tuntia)	AUC _∞ h·µg/ml
-----------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------

Koira				
Amoksisilliini	11.41 ± 2.74	1.38 ± 0.41	1.52 ± 0.19	36.57 ± 7.31
Klavulaanihappo	2.06 ± 1.05	0.95 ± 0.33	0.71 ± 0.23	3.14 ± 1.21

On esitetty, että amoksisilliinin imeytyminen sekä eläimillä että ihmisellä olisi aktiivinen prosessi, joka kyllästyy käytettäessä suuria annoksia. On myös esitetty, että imeytymiseen vaikuttaa klavulaanihapon läsnäolo, jolloin klavulaanihappo voi kilpailla amoksisilliinin kanssa samasta dipeptidikantajavälitteisestä järjestelmästä. Tämä voi osittain selittää havaitut erot klavulaanihapon imeytymisessä kohde-eläinlajeilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, krospovidoni, povidoni, makrogoli 6000, steariinihappo, sakkariinatrium, vanilja-aromi, kinoliinikehitin (E104), titaanioksidi (E171), vedetön kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Jaetun tabletin kesto aika: 12 tuntia.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jaetut tabletit avatussa repäisyliuskassa jääkaapissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Alumiini/a lumiini-repäisyliuskat (2 tablettia) pahvikotelossa (5 liuskaa).

Alumiini/a lumiini-repäisyliuskat (4 tablettia) pahvikotelossa (5 liuskaa).

Alumiini/a lumiini-repäisyliuskat (4 tablettia) pahvikotelossa (25 liuskaa).

Alumiini/a lumiini-repäisyliuskat (4 tablettia) pahvikotelossa (50 liuskaa).

Alumiini/a lumiini-repäisyliuskat (10 tablettia) pahvikotelossa (1 liuska).

Alumiini/a lumiini-repäisyliuskat (10 tablettia) pahvikotelossa (10 liuskaa).

Alumiini/a lumiini-repäisyliuskat (10 tablettia) pahvikotelossa (25 liuskaa).

Pahvikotelo, joka sisältää 10 erillistä pahvikotelo, joissa jokaisessa on 5 kahden tabletin alumiini/a lumiiniliuskaa.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai siitä peräisin oleva jätemateriaali tulee toimittaa apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle hävitettäväksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Le Vet B.V.
Wilgenweg 7
NL - 3421 TV Oudewater
Alankomaat

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

MTnr 17866 FI

9. MYYNTILUVAN UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2019