

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Combiclav,
intramamarna suspenzija, za krave u laktaciji
KLASA: UP/I-322-05/25-01/330
URBROJ: 525-09/583-25-2
IE/V/0535/001/A/016



1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Combi clav, intramamarna suspenzija, za krave u laktaciji

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna intramamarna štrcaljka (3 g) sadrži:

Djelatne tvari:

Amoksicilin (u obliku amoksicilin trihidrata)	200 mg
Klavulanska kiselina (u obliku kalijevog klavulanata)	50 mg
Prednizolon	10 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka
Aluminijev natrijev silikat
Cetilni i stearyl alkoholi, emulgator, vrsta B
Vazelin, bijeli
Parafin, vrlo tekući

Uljna suspenzija krem do oker boje.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Govedo (krave u laktaciji).

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Liječenje kliničkih mastitisa uzrokovanih sljedećim vrstama bakterija osjetljivih na kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline:

- stafilokoki (uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamaze),
- streptokoki (uključujući *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamaze).

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar.

3.4 Posebna upozorenja

Ne primjenjivati u slučajevima infekcije ili sumnje na infekciju bakterijama iz roda *Pseudomonas*.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja

Prije primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) vime treba očistiti maramicama za dezinfekciju priloženim u pakiranju.

Preporuke za ispravnu primjenu

VMP treba primjenjivati samo za liječenje kliničkih mastitisa.

VMP treba primjenjivati na temelju testiranja osjetljivosti bakterija izoliranih iz oboljelih životinja. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili okolnog područja/regije. VMP treba primjenjivati u skladu s nacionalnim i lokalnim propisima o primjeni antimikrobnih tvari.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba koristiti za liječenje kliničkih infekcija kod kojih je izostao uspjeh nakon primjene drugih VMP-a, ili se očekuje da će on biti slab.

Treba izbjegavati primjenu VMP-a u stadima iz kojih nisu izolirani stafilokoki koji proizvode beta-laktamaze. U slučaju mastitisa uzrokovanih bakterijom *E. coli* kod kojih su prisutni blagi do umjereni klinički znakovi, liječenje bez antibiotika bi trebalo biti prvi izbor. Kada je moguće, veterinarima bi prvi izbor za liječenje trebali biti antibiotici uskog spektra. Neprikladna primjena VMP-a može dovesti do povećane pojave bakterija rezistentnih na beta-laktamske antibiotike te na taj način smanjiti djelotvornost liječenja beta-laktamskim antibioticima zbog moguće križne rezistencije.

Moguće je da kombinacija amoksicilin/klavulanska kiselina neće inhibirati većinu sojeva *E. coli* koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamase* – ESBL) i AmpC beta-laktamaze. Treba izbjegavati hranjenje teladi mlijekom koje sadrži rezidue antibiotika sve do kraja perioda karencije za mlijeko, osim tijekom faze lučenja kolostruma, jer unutar crijevne mikroflore teladi može doći do selekcije bakterija rezistentnih na antimikrobne tvari te povećanog izlučivanja tih bakterija putem fecesa.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Ovaj VMP može izazvati nadražaj kože i oči. Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom i očima. U slučaju da VMP nehotice dođe u kontakt s kožom ili očima, isperite ih s puno čiste vode.

Maramice za dezinfekciju vimena koje su priložene u pakiranju sadržavaju izopropilni alkohol koji kod nekih osoba može uzrokovati nadražaj kože ili oči.

Preporučuje se nošenje rukavica tijekom primjene ovog VMP-a i tijekom rukovanja maramicama za dezinfekciju.

Penicilini i cefalosporini mogu uzrokovati preosjetljivost (alergijsku reakciju) nakon injiciranja, udisanja, gutanja ili kontakta s kožom.

Preosjetljivost na peniciline može dovesti do križnih reakcija na cefalosporine i obrnuto. Alergijske reakcije na navedene tvari ponekad mogu biti ozbiljne.

Osobe preosjetljive na djelatne ili pomoćne tvari i osobe kojima je savjetovano da izbjegavaju kontakt s navedenim tvarima ne smiju rukovati ovim VMP-om.

Kako bi se izbjeglo izlaganje, VMP-om treba rukovati iznimno pažljivo te poduzeti sve preporučene mjere opreza.

Ako se nakon izlaganja VMP-u jave simptomi poput osipa na koži, potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u.

Oticanje lica, usana i oči ili otežano disanje ozbiljniji su simptomi te u slučaju da se jave odmah potražite savjet liječnika.

Nakon rukovanja VMP-om treba oprati ruke.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Zbog potencijalnog štetnog djelovanja prednizolona na endokrini sustav, VMP može biti opasan za ribe i druge vodene organizme. Sukladno tome, životinje kojima je primijenjen VMP ne smiju imati pristup vodenim tokovima tijekom prvih 12 sati nakon primjene.

3.6 Štetni događaji

Govedo (krave u laktaciji):

Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	Reakcije preosjetljivosti
--	---------------------------

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet i laktacija:

Može se primijeniti tijekom graviditeta i laktacija.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Za intramamarnu primjenu.

Svaka štrcaljka se smije upotrijebiti samo jednom. Štrcaljke koje su zbog neuspjele primjene djelomično iskorištene treba neškodljivo odložiti.

Svakih 12 sati, tj. nakon svake od tri uzastopne mužnje u svaku inficiranu četvrt vimena treba istisnuti sadržaj jedne štrcaljke. Nakon što se inficirane četvrti vimena u potpunosti izmuzu treba što prije temeljito očistiti i pomoću priloženih maramica dezinficirati sise i otvore sisnih kanala te potom u svaku inficiranu četvrt pažljivo istisnuti sadržaj jedne štrcaljke. Da bi se proizvod ravnomjerno rasporedio, nakon primjene treba lagano masirati vime od vrha sise prema mliječnoj cisterni.

Moguće je da će u slučaju infekcija uzrokovanih bakterijom *Staphylococcus aureus* biti potrebno produžiti trajanje liječenja. Trajanje liječenja mora biti dovoljno dugo da bi se osiguralo potpuno izlječenje intramamarne infekcije, a mora ga odrediti veterinar.

Kombinirano liječenje mastitisa u krava: u slučajevima kada je uz intramamarno liječenje potrebno provesti i sustavno liječenje, a naročito u slučajevima teških kliničkih mastitisa, uz ovaj VMP se istovremeno smije primjenjivati i VMP KLAUVUXIL, 140 mg/mL + 35 mg/mL suspenzija za injekciju, za goveda, pse i mačke.

U slučaju kombiniranog liječenja treba slijediti sljedeći program primjene VMP-a:

KLAVUXIL, 140 mg/mL + 35 mg/mL suspencija za injekciju, za goveda, pse i mačke Svaki dan, tijekom 3 uzastopna dana, treba primijeniti 1 mL VMP-a/20 kg t.t., što odgovara 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.t. (7,0 mg amoksicilina i 1,75 mg klavulanske kiseline), na način opisan u nastavku: 1 mL VMP-a/20 kg t.t., tj. 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.t. (7,0 mg amoksicilina i 1,75 mg klavulanske kiseline) 24 sata ↓ 1 mL VMP-a/20 kg t.t., tj. 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.t. (7,0 mg amoksicilina i 1,75 mg klavulanske kiseline) 24 sata ↓ 1 mL VMP-a/20 kg t.t., tj. 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.t. (7,0 mg amoksicilina i 1,75 mg klavulanske kiseline) Ako je potrebno, KLAVUXIL, 140 mg/mL + 35 mg/mL suspencija za injekciju, za goveda, pse i mačke može se primjenjivati tijekom dodatna 2 dana te će u tom slučaju ukupno trajanje liječenja biti 5 dana.	Combiclav, intramamarna suspencija, za krave u laktaciji Svakih 12 sati, tj. nakon svake od tri uzastopne mužnje, u svaku inficiranu četvrt vimena treba istisnuti sadržaj jedne štrcaljke: Sadržaj jedne štrcaljke treba nježno istisnuti u sisni kanal inficirane četvrt vimena. 12 sati ↓ Sadržaj jedne štrcaljke treba nježno istisnuti u sisni kanal inficirane četvrt vimena. 12 sati ↓ Sadržaj jedne štrcaljke treba nježno istisnuti u sisni kanal inficirane četvrt vimena.
--	--

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

U slučaju nehotičnog predoziranja ne očekuju se štetni događaji.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Meso i iznutrice: 7 dana.

Mlijeko: 84 sata.

Kombinirano liječenje:

Kada se ovaj VMP i VMP KLAVUXIL suspencija za injekciju primjenjuju istovremeno, karencija nakon primjene zadnje doze suspencije za injekciju, primijenjene prema najkraćem propisanom trajanju liječenja, iznosi:

Meso i iznutrice: 42 dana.

Mlijeko: 84 sata.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

Combiclav,
intramamarna suspencija, za krave u laktaciji
KLASA: UP/I-322-05/25-01/330
URBROJ: 525-09/583-25-2
IE/V/0535/001/A/016



4.1 ATCvet kôd: QJ51RV01

4.2 Farmakodinamika

Amoksisicilin je beta-laktamski antibiotik širokog spektra s baktericidnim djelovanjem. Klavulanska kiselina inaktivira beta-laktamaze. Kombinacija ove dvije tvari je djelotvorna protiv bakterija koje proizvode beta-laktamaze.

Prednizolon je protuupalni kortikosteroid.

In vitro, kombinacija klavulanske kiseline i amoksisicilina djeluje na širok spektar klinički važnih bakterija, uključujući sljedeće vrste bakterija koje su najčešći uzročnici mastitisa u goveda:

- stafilokoki (uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamaze),
- streptokoki (uključujući *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamaze).

Tablice 1 i 2 prikazuju minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) kombinacije amoksisicilina i klavulanske kiseline utvrđene za sprječavanje rasta navedenih bakterija, izoliranih iz uzoraka prikupljenih u devet zemalja EU (Belgija, Češka, Danska, Francuska, Njemačka, Italija, Nizozemska, Španjolska i Ujedinjeno Kraljevstvo)¹, u skladu sa smjernicama Instituta za kliničke i laboratorijske standarde² o graničnim vrijednostima rezistencije.

Tablica 1. Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/L) kombinacije amoksisicilina i klavulanske kiseline koje sprječavaju rast sojeva izoliranih iz slučajeva mastitisa muznih krava u devet zemalja EU

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	KNS	<i>S. uberis</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoksisicilin/klavulanska kiselina	8	1	0,5	0,5	≤ 0,03

Tablica 2. Podatci Instituta za kliničke i laboratorijske standarde o graničnim vrijednostima rezistencije ciljanih bakterija

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	KNS ³	<i>S. uberis</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
Amoksisicilin/klavulanska kiselina	≥ 32	≥ 8	≥ 8	≥ 32	≥ 8	≥ 32

¹Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (engl. *European society of clinical microbiology and infectious diseases*, ECCMID) (2015): Antimikrobna osjetljivost uzročnika mastitisa izoliranih iz oboljelih muznih krava diljem Europe: rezultati VetPath-ovog monitoringa

²Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) (2013): Odobreni standardi – četvrto izdanje, CLSI dokument VETO01-A4, Wayne, PA, SAD

³KNS – koagulaza-negativni stafilokok

Streptokokoki rezistenciju stječu mutacijama gena ili horizontalnom razmjenom gena koji kodiraju za rezistenciju. Poznato je da sojevi *E. coli* i stafilokoka, koji uzrokuju mastitis, rezistenciju stječu putem horizontalnog prijenosa gena te prijenosom pomoću bakteriofaga i plazmida, a također i putem vlastite sposobnosti stvaranja biofilma.

Učestalost stečene rezistencije osobito je visoka u bakterije *E. coli*. Neki sojevi bakterija *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* otporan na meticilin, MRSA) i *Staphylococcus pseudintermedius* postaju rezistentni na beta-laktamske antibiotike promjenom ciljanih proteina u staničnoj stijenci (proteini koji vežu penicilin). Navedeni mehanizam često je i uzrok križne rezistencije na druge antimikrobne tvari.

Poznato je da sojevi *E. coli* i stafilokoka, koji uzrokuju mastitis, rezistenciju stječu putem horizontalnog prijenosa gena te prijenosom pomoću bakteriofaga i plazmida, a također i putem vlastite sposobnosti stvaranja biofilma.

4.3 Farmakokinetika

Zabilježeni farmkokinetički podatci ukazuju na brzu eliminaciju penicilina (uključujući amoksisilin) iz mlijeka nakon intramamarne primjene. Srednje vrijeme zadržavanja u mlijeku (3,4 h) nekoliko je puta kraće od određenog poluvremena eliminacije. Koncentracija u mlijeku se smanjuje relativno brzo, a proces je vrlo dinamičan.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 24 mjeseca.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati na suhom.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Bijela intramamarna štrcaljka za jednokratnu primjenu koja sadržava 3 g VMP-a, a načinjena je od polietilena male gustoće (LDPE) i zatvorena s bijelim „push-fit“ LDPE čepom.

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija s 3, 12 ili 24 intramamarne štrcaljke i 3, 12 ili 24 pojedinačno zapakiranih maramica za dezinfekciju koje su natopljene izoproilnim alkoholom ili kanta sa 120 intramamarnih štrcaljki i 120 pojedinačno zapakiranih maramica za dezinfekciju koje su natopljene izoproilnim alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

VMP ne smije dospjeti u vodene tokove jer je iznimno opasan za ribe i druge vodene organizme. Jezera, vodeni tokovi i jarci se ne smiju kontaminirati ovim VMP-om ili iskorištenom ambalažom ovog VMP-a.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Norbrook Laboratories (Ireland) Limited

Combiclav,
intramamarna suspenzija, za krave u laktaciji
KLASA: UP/I-322-05/25-01/330
URBROJ: 525-09/583-25-2
IE/V/0535/001/A/016



7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/19-01/409

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. kolovoza 2019. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

25.04.2025.

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

Combiclav,
intramamarna suspenzija, za krave u laktaciji
KLASA: UP/I-322-05/25-01/330
URBROJ: 525-09/583-25-2
IE/V/0535/001/A/016

