

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

Cladaxxa, 400 mg/100 mg,
tableta za žvakanje, za pse
KLASA: UP/I-322-05/23-01/826
URBROJ.525-09/583-23-3
IE/V/xxxx/A/277/G

Ministarstvo poljoprivrede

prosinac 2023
ODOBRENO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Cladaxxa, 400 mg/100 mg, tableta za žvakanje, za pse (BE, CZ, DE, FR, HR, IE, IT, NL, PL, PT, SI, UK (NI))

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadržava:

Djelatne tvari:

Amoksicilin (u obliku amoksicilin trihidrata)	400 mg
Klavulanska kiselina (u obliku kalijeveg klavulanata, razrijeđenog)	100 mg

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Okrugle, ružičaste, prošarane tablete, s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na polovice.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Pas.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se primjenjuje za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivima na amoksicilin i klavulansku kiselinu, uključujući: infekcije kože (uključujući duboke i površinske piodermije), infekcije mekih tkiva (apscesi i upale analnih vrećica), infekcije usne šupljine (npr. gingivitis), infekcije mokraćnog sustava, infekcije dišnog sustava (uključujući infekcije gornjih i donjih dišnih puteva) i enteritis.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati gerbilima, zamorčadi, hrčcima, kunićima ni činčilama. VMP se ne smije primjenjivati konjima ni preživačima.

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju težih poremećaja funkcije bubrega praćenih s anurijom i oligurijom.

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na peniciline ili druge tvari iz beta-laktamske skupine ili na bilo koju pomoćnu tvar.

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju potvrđene rezistencije na kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Ovaj VMP nije indiciran u slučaju infekcije s *Pseudomonas* spp.

Cladaxxa, 400 mg/100 mg,
tableta za žvakanje, za pse
KLASA: UP/1-322-05/23-01/826
URBROJ:525-09/583-23-3
IE/V/xxxx/A/277/G

Ministarstvo poljoprivrede
prosinac 2023
ODOBRENO

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Kad god je moguće, kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati samo na temelju rezultata ispitivanja osjetljivosti bakterija.

Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne propise o primjeni antimikrobnih tvari.

Ako primjena VMP-a nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava može se povećati učestalost bakterija rezistentnih na amoksicilin i klavulansku kiselinu, te se može smanjiti učinkovitost liječenja drugim penicilinima zbog moguće pojave križne rezistencije.

Utvrđen je porast rezistencije *E. coli*, uključujući i porast rezistencije *E. coli* na više antibiotika.

Životinjama s poremećajem funkcije jetre i bubrega dozu VMP-a treba pažljivo odrediti i primjena VMP-a treba se temeljiti na procjeni veterinaru o odnosu koristi i rizika.

Savjetuje se oprez prilikom primjene VMP-a drugim malim biljojedima, osim onih navedenih u odjeljku 4.3 kojima se VMP ne smije primjenjivati.

Ove tablete za žvakanje su aromatizirane. Stoga ih treba čuvati izvan dosega životinja kako bi se izbjegao nehotični unos.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Penicilini i cefalosporini mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti (alergiju) nakon udisanja, unosa kroz usta ili kontakta s kožom. Preosjetljivost na peniciline može dovesti do križnih reakcija na cefalosporine i obratno. Alergijske reakcije na ove tvari ponekad mogu biti ozbiljne.

Osobe kojima je poznato da su preosjetljive na peniciline ili cefalosporine, ili koje su upozorene da ne rade s tim tvarima, ne smiju raditi s ovim VMP-om.

S ovim VMP-om treba raditi vrlo pažljivo kako bi se izbjeglo izlaganje te prilikom rada s VMP-om treba uzeti u obzir sve preporučene mjere opreza.

Ako se nakon izlaganja ovom VMP-u pojave simptomi, kao što je osip, treba potražiti pomoć liječnika i pokazati mu ovo upozorenje. Oticanje lica, usana ili područja oko očiju, ili otežano disanje, puno su ozbiljniji simptomi i zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

Da bi se izbjeglo nehotično gutanje VMP-a, što se posebice odnosi na djecu, neupotrijebljeni dio tablete treba vratiti u blister, kojeg treba spremirati u vanjsko pakovanje i čuvati na sigurnom mjestu, izvan pogleda i dosega djece.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Vrlo rijetko se u liječenih životinja mogu pojaviti reakcije preosjetljivosti na peniciline. U tom slučaju treba prekinuti primjenu VMP-a i provesti simptomatsko liječenje.

Vrlo rijetko se nakon primjene VMP-a mogu pojaviti želučano-crijevni poremećaji (proljevi, povraćanje...). Ovisno o težini nuspojava i procjeni veterinaru o odnosu koristi i rizika, liječenje se može prekinuti.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja kojima je primijenjen VMP pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 životinja kojima je primijenjen VMP)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijski pokusi na štakorima i miševima nisu pokazali teratogene, fetotoksične niti maternotoksične učinke.

Neškodljivost VMP-a nije ispitana u kuja tijekom graviditeta i laktacije.

VMP se smije primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije samo nakon procjene veterinaru u odnosu koristi i rizika.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Kloramfenikol, makrolidi, sulfonamidi i tetraciklini mogu inhibirati antibakterijski učinak penicilina zbog brzog početka bakteriostatskog djelovanja. Penicilini mogu pojačati učinak aminoglikozida.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Način primjene: kroz usta.

Doza i učestalost primjene: 10 mg amoksicilina i 2,5 mg klavulanske kiseline/kg tjelesne mase (tj. 12,5 mg kombinacije djelatnih tvari na kg tjelesne mase), dva puta dnevno (odgovara 25 mg kombinacije djelatnih tvari na kg dnevno).

Sljedeća tablica može poslužiti kao vodič za primjenu preporučene doze VMP-a:

Tjelesna masa (kg)	Doza koja se daje dva puta dnevno (broj tableta)
≤30,0	Treba koristiti tabletu(e) s 40 mg/10 mg ili 200 mg/50 mg
30,1-40,0	1
40,1-60,0	1 ½
60,1-80,0	2

Kako bi se osiguralo točno doziranje, i izbjeglo subdoziranje, tjelesnu masu treba odrediti što je moguće preciznije.

Ako životinja ne želi pojesti tabletu iz ruke ili zdjelice, u tom slučaju se tableta može smrviti, pomiješati s malom količinom hrane i odmah dati životinji.

Trajanje liječenja: u većini slučajeva klinički odgovor se pojavljuje nakon 5 do 7 dana liječenja. U slučaju kroničnih infekcija preporučuje se dulje trajanje liječenja. U navedenim slučajevima ukupno trajanje liječenja mora odrediti veterinar, ali liječenje treba trajati dovoljno dugo kako bi se osiguralo potpuno izlječenje bakterijske infekcije.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Nakon primjene veće doze VMP-a od preporučene, mogu se pojaviti blagi želučano-crijevni poremećaji (proljevi, mučnina i povraćanje) te po potrebi treba provesti simptomatsko liječenje.

4.11 Karencija(e)

Nije primjenjivo.

Cladaxxa, 400 mg/100 mg,
tableta za žvakanje, za pse
KLASA: UP/1-322-05/23-01/826
URBROJ:525-09/583-23-3
IE/V/xxxx/A/277/G

Ministarstvo poljoprivrede
prosinac 2023
ODOBRENO

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijske tvari za sustavnu primjenu, penicilini u kombinaciji, uključujući i s inhibitorima beta-laktamaza.
ATCvet kod: QJ01CR02.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Amoksisicilin je aminobenzilpenicilin iz skupine beta-laktamskih penicilina. Amoksisicilin sprječava tvorbu stanične stjenke bakterija tako što koči sintezu njene važne komponente, odnosno peptidoglikana.

Klavulanska kiselina se ireverzibilno veže na beta-laktamaze te tako sprječava inaktivaciju amoksisicilina navedenim enzimima.

Stoga amoksisicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom ima široki spektar baktericidnog djelovanja na bakterije koje često inficiraju pse.

Kombinacija amoksisicilina i klavulanske kiseline je *in vitro* učinkovita protiv širokog spektra klinički važnih aerobnih i anaerobnih bakterija, uključujući:

- gram-pozitivne bakterije: stafilokoki (uključujući sojeve koji tvore beta-laktamaze) i streptokoki te
- gram-negativne bakterije: *Escherichia coli* (uključujući većinu sojeva koji tvore beta-laktamaze), klebsijele i pasterele.

Podatci o osjetljivosti i rezistenciji patogena koji uzrokuju infekcije kože te dišnog ili mokraćnog sustava, utvrđeni u europskim programima nadzora, su sljedeći:

Infekcije dišnog sustava (u 2019. godini)

Patogen	MIK ₅₀ (µg/mL)	MIK ₉₀ (µg/mL)	Rezistencija (%)
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	0,12	0,12	
<i>Streptococcus spp.</i>	≤0,015	0,06	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	1	
<i>Escherichia coli</i> *	4	8	0

* granične vrijednosti za MIK određene su na temelju podataka za uzročnike infekcija ljudi

Infekcije mokraćnog sustava (u 2017. i 2019. godini)

Patogen	MIK ₅₀ (µg/mL)	MIK ₉₀ (µg/mL)	Rezistencija (%)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0,12	0,25	3
<i>Streptococcus canis</i>	0,12	0,12	0
<i>Escherichia coli</i>	4	8	26

Kožne infekcije (u 2016. godini)

Patogen	MIK ₅₀ (µg/mL)	MIK ₉₀ (µg/mL)	Rezistencija (%)
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	0,12	0,12	4,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	1	26,7
<i>mecA</i> -pozitivni stafilokoki	16	32	82,0
<i>Streptococcus spp.</i>	0,12	0,12	/
<i>Escherichia coli</i>	4	8	99,1
<i>Pasteurella spp.</i>	0,25	0,25	/

Cladaxxa, 400 mg/100 mg,
tableta za žvakanje, za pse
KLASA: UPI-322-05/23-01/826
URBROJ:525-09/583-23-3
IE/V/XXXX/A/277/G

5/18

Ministarstvo poljoprivrede
prosinac 2023
ODOBRENO

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI*) odredio je granične vrijednosti minimalnih inhibicijskih koncentracija (MIK) kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline na temelju metode difuzije na disku (dokument CLSI-a VET01S, 5. izdanje, 2020.) za stafilokoke i streptokoke koji uzrokuju infekcije kože, mekih tkiva i mokraćnog sustava u pasa, odnosno $\leq 0,25/0,12 \mu\text{g/mL}$ za osjetljive izolate i $\geq 1/0,5 \mu\text{g/mL}$ za rezistentne izolate. Granične vrijednosti MIK za osjetljive izolate *E. coli* u slučaju infekcija kože i mekih tkiva u pasa su $\leq 0,25/0,12 \mu\text{g/mL}$, a u slučaju infekcija mokraćnog sustava $\leq 8/4 \mu\text{g/mL}$.

Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin i klavulansku kiselinu su:

- inaktivacija bakterijskim beta-laktamazama (uključujući tipa B, C i D) koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom.
- promjena proteina koji vežu peniciline (engl. *Penicillin-Binding Proteins, PBP*), što smanjuje afinitet antibakterijske tvari za ciljno mjesto (*S. aureus* rezistentan na meticilin, tj. MRSA i *S. pseudintermedius* rezistentan na meticilin, tj. MRSP).

Nepropusnost stanične stijenke bakterija ili mehanizmi za istiskivanje antibakterijskih tvari iz stanice (efluks pumpe) mogu uzrokovati rezistenciju bakterija ili joj doprinijeti, posebice u gram-negativnih bakterija. Poznato je više različitih mehanizama rezistencije, a geni koji ih kodiraju mogu biti prisutni na kromosomima (*mecA*, MRSA) ili na plazmidima (beta-laktamaze iz skupina LAT, MIR, ACT, FOX i CMY).

Pseudomonas aeruginosa i *Enterobacter* spp. smatraju se prirodno rezistentnima na kombinaciju djelatnih tvari ovog VMP-a. Rezistencija je dokazana i za *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin, a također je utvrđen porast rezistencije *E. coli*, uključujući i porast rezistencije *E. coli* na više antibiotika.

5.2 Farmakokinetički podaci

Amoksicilin se dobro apsorbira nakon primjene kroz usta. Sustavna bioraspoloživost u pasa je između 60 i 70%. Amoksicilin (pKa 2,8) ima relativno mali prividni volumen distribucije, slabo se veže na proteine plazme (34% u pasa) i ima kratko završno poluvrijeme eliminacije, zbog aktivnog izlučivanja kroz bubrežne tubule. Najveće koncentracije amoksicilina nakon apsorpcije su u bubrezima (urinu) i žuči, a zatim u jetri, plućima, srcu i slezeni. Amoksicilin se slabo distribuira u cerebrospinalni likvor, osim u slučaju upale moždanih ovojnica.

Nakon primjene VMP-a psima, srednja vrijednost C_{max} amoksicilina ($7,31 \mu\text{g/mL}$) postignuta je za približno 1,37 sati. Srednja vrijednost završnog poluvremena eliminacije amoksicilina bila je 1,21 sat.

Klavulanska kiselina (pKa 2,7) se također dobro apsorbira nakon primjene kroz usta. Slabo dospijeva u cerebrospinalni likvor. Približno 25% klavulanske kiseline veže se na proteine plazme, a poluvrijeme eliminacije je kratko. Klavulanska kiselina se većinom izlučuje kroz bubrege (u nepromijenjenom obliku urinom).

Nakon primjene VMP-a psima, srednja vrijednost C_{max} klavulanske kiseline ($1,33 \mu\text{g/mL}$) postignuta je za približno 1,02 sata. Srednja vrijednost završnog poluvremena eliminacije klavulanske kiseline bila je 0,83 sata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalična

Cladaxxa, 400 mg/100 mg,
tableta za žvakanje, za pse
KLASA: UP/I-322-05/23-01/826
URBROJ:525-09/583-23-3
IE/V/xxxx/A/277/G

Ministarstvo poljoprivrede
prosinac 2023
ODOBRENO

Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijev škroboglikolat (tipa A)
Kvasac, suhi, autolizirani
Aluminijev eritrozin (E127)

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.
Neupotrijebljenu polovicu tablete treba vratiti u blister i iskoristiti unutar 12 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetla i vlage.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Blister izrađen od aluminijske folije koja je s jedne strane obložena s orijentiranim poliamidom (OPA), a s druge strane s polietilenom (PE) i desikantom te zatvoren taljenjem s aluminijskom folijom obloženom s PE.
Blister sadržava 6 tableta. Kartonska kutija sadržava 12, 60 ili 300 tableta.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/21-01/387

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2021. godine
Datum posljednjeg produljenja odobrenja:

Cladaxxa, 400 mg/100 mg,
tableta za žvakanje, za pse
KLASA: UP/I-322-05/23-01/826
URBROJ: 525-09/583-23-3
IE/V/xxxx/A/277/G

Ministarstvo poljoprivrede
prosinac 2023
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinca 2023. godine

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

Cladaxxa, 400 mg/100 mg,
tableta za žvakanje, za pse
KLASA: UP/1-322-05/23-01/826
URBROJ:525-09/583-23-3
IE/V/xxxx/A/277/G

Ministarstvo poljoprivrede

prosina 2023
ODOBRENO