

UPUTA O LIJEKU ZA:
COMBICLAV, intramamarna suspenzija, za krave u laktaciji
ZA UPOTREBU U VETERINARSTVU

NAZIV LIJEKA

Combiclav, intramamarna suspenzija, za krave u laktaciji

KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Jedna intramamarna štrcaljka (3g) sadržava:

Amoksisicilin (u obliku amoksisicilin trihidrata) 200 mg

Klavulanska kiselina (u obliku kalijveog klavulanta) 50 mg

Prednizolon 10 mg

Pomoćne tvari:

Aluminijev natrijev silikat, Cetilni i stearilni alkohol, emulgator, vrsta B, Parafin, bijeli mekani, Parafin, vrlo tekući

Uljna suspenzija krem do žućkaste bež boje.

INDIKACIJA(E)

Lijek se primjenjuje za liječenje kliničkih mastitisa uzrokovanih sljedećim vrstama bakterija na kombinaciju amoksisicilina i klavulanske kiseline:

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

Lijek se smije primjenjivati samo za liječenje kliničkih mastitisa.

Lijek treba primjenjivati na temelju testiranja osjetljivosti bakterija izoliranih iz oboljelih životinja.

DJELOVANJA

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

Prednizolon je protuuplani kortikosteroid.

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

- stafilocoki (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 inhobitore koncentracije (MIK) kombinacije aminokiselina i klavulankse kiseline utvrđene za sprječavanje rasta navedenih bakterija, izoliranih iz uzoraka prikupljenih u devet zemalja EU (Belgija, Česka, 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) kombinacija amoksisicilina i klavulankse 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>	<i>KNS</i>	<i>S. uberis</i>	<i>S. agalctiae</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) (201%): 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 stafilocok

Streptokoki rezistenciju stječu mutacijama gena ili horizontalnom razmjenom gena koji kodiraju za rezistenciju. Poznato je da sojevi *E. coli* i stafilocoka, 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 uzrok križne rezistencije na druge antimikrobne tvari.

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

Zabilježeni farmakokinetički podatci ukazuju na brzu eliminaciju penicilina (uključujući amoksisicilin) iz mlijeka nakon intramamarnе 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.

KONTRAINDIKACIJE

Lijek se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

NEŽELJENA DEJSTVA

U vrlo rijetkim slučajevima, može doći do rane reakcije preosjetljivosti (manje od 1 životinja na 10000 životinja kojima je primjenjen lijek, uključujući izolirane slučajeve).

U slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija ili nekih drugih neželjenih reakcija koje nisu naglašene na ovom uputstvu veterinar mora biti informiran i postupiti u skladu sa odredbama člana 26. Zakona o lijekovima koji se upotrebljavaju u veterinarstvu („Službene novine Federacije BiH“ br. 15/98 i 70/08).

CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Govedo (krave u laktaciji).

DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN IPUT(EVI) PRIMJENE

Za intramamarnu primjenu.

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

Svakih 12 sati, tj. nakon svake od tri uzastopne mužnje u svaku bolesnu četvrt vimena treba istisnuti

sadržaj jedne štrcaljke. Nakon što se bolesne četvrti vimena u potpunosti izmuzu treba što prije temeljito očistiti i pomoću priloženih maramica dezinficirati sise i otvore sisnih kanala te potom u svaku bolesnu 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 izliječenje intramamarne infekcije, a mora ga odrediti veterinar.

Liječenje ne može biti duže od 7 dana.

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 lijek se istovremeno smije primjenjivati i lijek KLAVUXIL, 140/35 mg/mL suspenzija za injekciju, govedo, pas i mačka.

U slučaju kombiniranog liječenja treba slijediti sljedeći program primjene lijeka:

KLAVUXIL, 140/35 mg/mL, suspenzija za injekciju, govedo, pas i mačka	Combiclav, intramamarna suspenzija, za krave u laktaciji
Svaki dan, tijekom 3 uzastopna dana, treba primijeniti 1 mL lijeka/20 kg t.m., što odgovara 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.m. (7,0 mg amoksisilina i 1,75 mg klavulanske kiseline), na način opisan u nastavku: 1 mL lijeka/20 kg t.m., tj. 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.m. (7,0 mg amoksisilina i 1,75 mg klavulanske kiseline) 24 sata ↓ 1 mL lijeka/20 kg t.m., tj. 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.m. (7,0 mg amoksisilina i 1,75 mg klavulanske kiseline) 24 sata ↓ 1 mL lijeka-a/20 kg t.m., tj. 8,75 mg djelatnih tvari/kg t.m. (7,0 mg amoksisilina i 1,75 mg klavulanske kiseline) Ako je potrebno, KLAVUXIL, 140/35 mg/mL, suspenzija za injekciju, govedo, pas i mačka može se primjenjivati tijekom dodatna 2 dana te će u tom slučaju ukupno trajanje liječenja biti 5 dana.	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.

UPUTSTVO ZA PRAVILNU PRIMJENU LIJEKA

Svaka od štrcaljki se smije upotrijebiti samo jednom.

KARENCIJA

Meso i jestive iznutrice: 7 dana

Mlijeko: 84 sata (3,5 dana ili 7 muža)

Kombinirano liječenje:

Kada se ovaj lijek i lijek KLAUVUXIL suspenzija za injekciju primjenjuju istovremeno, karenција nakon primjene zadnje doze suspenzije za injekciju, primijenjene prema najkraćem propisanom trajanju liječenja, iznosi:

Meso i jestive iznutrice: 42 dana

Mlijeko: 84 sata

POSEBNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI ZA ČUVANJE

Lijek treba držati izvan pogleda i dosega djece.

Lijek treba čuvati pri temperaturi do 25°C.

Lijek treba čuvati na suhom mjestu.

POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Samo za primjenu na životinjama.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Prije primjene lijeka vime treba očistiti maramicama za dezinfekciju priloženim u pakovanju.

Preporuke za ispravnu primjenu

Lijek se smije primjenjivati samo za liječenje kliničkih mastitisa.

Lijek treba primjenjivati na temelju testiranja osjetljivosti bakterija izoliranih iz oboljelih životinja. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija. Prilikom korištenja ovog lijeka treba uzeti u obzir službene, nacionalne i lokalne odredbe o primjeni antimikrobne terapije.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba koristiti za liječenje kliničkih infekcija kod kojih je izostao uspjeh nakon primjene drugih lijekova, ili se očekuje da će on biti slab. Treba izbjegavati primjenu lijeka u stadima iz kojih nisu izolirani stafilocoki 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 lijeka može dovesti do povećane pojave bakterija rezistentnih na beta-laktamske antibiotike te na taj način smanjiti učinkovitost 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 lijek na životinjama

Ovaj lijek može izazvati nadražaj kože i oči. Treba izbjegavati kontakt lijeka s kožom i očima. U slučaju da lijek nehotice dođe u kontakt s kožom ili očima, treba ih isprati s puno čiste vode.

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

Preporučuje se nošenje rukavica tijekom primjene ovog lijeka 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 lijekom.

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

Ako se nakon izlaganja lijeku jave simptomi poput osipa na koži, potrebno je potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o lijeku.

Oticanje lica, usana i očiju ili otežano disanje ozbiljniji su simptomi te u slučaju da se jave treba odmah potražiti pomoć liječnika.

Nakon rukovanja lijekom treba oprati ruke.

Ostale mjere opreza

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

Graviditet i laktacija

Nema posebnih upozorenja.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti)

Ne očekuje se pojava štetnih učinaka u slučaju nehotičnog predoziranja.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTRIJEBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Ovaj lijek je iznimno opasan za ribe i druge vodene organizme. Jezera, vodotokovi i jarci se ne smiju kontaminirati ovim lijekom ili iskorištenom ambalažom ovog lijeka.

Bilo koji neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih lijekova trebaju se odlagati u skladu s *Zakonom o upravljanju otpadom* („Službene novine Federacije BiH „ 33/03).

ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti lijeka kad je zapakiran za prodaju: 24 mjeseca.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi i kartonskoj kutiji poslije EXP.

BROJ I DATUM RJEŠENJA

UP-I-06-2-20/21-5835/24, od 04. marta 2025. godine

NAČIN IZDAVANJA

Lijek na podliježe izdavanju.

NAČIN PRIMJENE

Lijek može primjenjivati samo doktor veterinarske medicine/diplomirani veterinar (*”Ad manum veterinarii”*).

PAKOVANJE

Bijela intramamarna štrcaljka koja sadržava 3g lijeka, načinjena od polietilena male gustoće (LDPE) i zatvorena s bijelim “push-fit” LDPE čepom.

Kartonska kutija s 3, 12 ili 24 intramamarne štrcaljke, ili kanta sa 120 intramamarnih štrcaljki. Svako pakovanje sadržava odgovarajući broj (3, 12, 24 ili 120) pojedinačno zapakiranih maramica za dezinfekciju koje su natopljene izopropilnim alkoholom.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Norbrook Laboratories Limited, Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP, Sjeverna Irska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genera d.o.o. Trg međunarodnog prijateljstva 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina