

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cladaxxa 400 mg/100 mg comprimate masticabile pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține:

Substanțe active:

Amoxicilină (sub formă de amoxicilină trihidrat)	400 mg
Acid clavulanic (sub formă de clavulanat de potasiu, diluat)	100 mg

Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil.

Comprimate cu pete roz, rotunde, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în jumătăți egale.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul infecțiilor determinate de bacterii susceptibile la amoxicilină și acid clavulanic, inclusiv: afecțiuni cutanate (inclusiv piodermite profunde și superficiale); infecții ale țesuturilor moi (abcese și saculite anale); infecții dentare (de exemplu gingivită); infecții ale tractului urinar; boli respiratorii (ale tractului respirator superior și inferior); enterite.

4.3 Contraindicații

A nu se administra la gerbili, porcusori de Guineea, hamsteri, iepuri și chinchilla.

A nu se utiliza la cai și rumegătoare.

A nu se utiliza în caz de insuficiență renală severă, cu anurie și oligurie.

A nu se utiliza în caz de hipersensibilitate la peniciline sau la alte substanțe din grupa β -lactaminelor, sau la oricare dintre excipienți.

A nu se utiliza în cazurile de rezistență cunoscută la combinația de amoxicilină și acid clavulanic.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Acest produs nu este indicat în infecțiile cu *Pseudomonas* spp.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Ori de câte ori este posibil, combinația de amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizată numai pe baza testelor de susceptibilitate.

La utilizarea produsului, trebuie luate în considerare politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Utilizarea produsului în afara instrucțiunilor prevăzute în RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la amoxicilină/acid clavulanic și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte peniciline, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Este raportată o tendință de rezistență a *E. coli*, inclusiv *E. coli* multirezistentă la medicamente.

La animalele cu insuficiență hepatică și renală, posologia trebuie evaluată cu atenție, iar utilizarea produsului se bazează pe evaluarea raportului risc/beneficiu de către medicul veterinar.

Se recomandă prudență în utilizarea la ierbivorele mici, altele decât cele menționate la pct. 4.3.

Comprimatele masticabile sunt aromate. Pentru a evita orice ingestie accidentală, comprimatele nu se lasă la îndemâna animalelor.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Penicilinele și cefalosporinele pot provoca hipersensibilitate (alergie) după inhalare, ingestie sau contact cu pielea. Hipersensibilitatea la peniciline poate duce la reacții încrucișate la cefalosporine și invers. Ocazional, reacțiile alergice la aceste substanțe pot fi severe.

Nu manipulați acest produs dacă știți că aveți hipersensibilitate sau dacă vi s-a recomandat să nu lucrați cu astfel de produse.

Manipulați acest produs cu grijă pentru a evita expunerea, luând toate măsurile de precauție recomandate.

Dacă apar simptome în urma expunerii, cum ar fi o erupție cutanată, trebuie să solicitați ajutor medical și să-i arătați medicului prospectul medicamentului. Umflarea feței, buzelor sau ochilor sau dificultăți de respirație sunt simptome mai severe și necesită îngrijiri medicale urgente.

Spălați mâinile după utilizare.

Pentru a evita ingestia accidentală, în special de către un copil, comprimatele parțial neutilizate trebuie reintroduse în blister, apoi în ambalajul secundar și păstrate într-un loc sigur, ferit de vederea și îndemâna copiilor.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Foarte rar, la animalele tratate pot apărea reacții de hipersensibilitate la peniciline; în aceste cazuri, administrarea trebuie întreruptă și se administrează un tratament simptomatic.

Foarte rar pot apărea tulburări gastro-intestinale (diaree, vărsături) după administrarea produsului.

Tratamentul poate fi întrerupt, în funcție de severitatea reacțiilor adverse și după o evaluare a raportului beneficiu/risc de către medicul veterinar.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Studiile de laborator la șobolani și șoareci nu au evidențiat efecte teratogene, fetotoxice sau maternotoxice.

Siguranța produsului nu a fost evaluată la cățele și femele de reproducție gestante și care alăptează.

La animalele gestante și care alăptează, utilizați numai conform evaluării raportului beneficiu/risc de către medicul veterinar responsabil.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Cloramfenicolul, macrolidele, sulfonamidele și tetraciclinele pot inhiba efectul antibacterian al penicinelor, din cauza debutului rapid al acțiunii bacteriostatice. Penicilinele pot crește efectul aminoglicozidelor.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Administrare orală.

Dozarea și frecvența: amoxicilină 10 mg și acid clavulanic 2,5 mg /kg greutate corporală (adică 12,5 mg substanțe active combinate per kg greutate corporală), de două ori pe zi (corespunzând la 25 mg substanțe active combinate per kg greutate corporală și zi).

Următorul tabel este conceput ca un ghid pentru posologia produsului în doze recomandate:

Greutate corporală (kg)	Număr de comprimate per doză, de două ori pe zi
≤30,0	Se utilizează comprimate de 40 mg/10 mg sau de 200 mg/50 mg
30,1-40,0	1
40,1-60,0	1 ½
60,1-80,0	2

Pentru a asigura o doză corectă, trebuie determinată cât mai corect posibil greutatea corporală, pentru a evita subdozarea.

Dacă animalul nu acceptă comprimatul din mână sau din bol, atunci comprimatele pot fi sfărâmate și adăugate în hrană și administrate imediat.

Durata terapiei: majoritatea cazurilor de rutină răspund la terapie într-o perioadă de 5 până la 7 zile. În cazurile cronice, se recomandă un tratament mai lung. În astfel de circumstanțe, durata totală a tratamentului trebuie să fie determinată de medicul clinician, dar trebuie să fie suficient de lungă, pentru a asigura rezolvarea completă a bolii bacteriene.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

După supradozarea produsului pot apărea simptome gastrointestinale ușoare (diaree, greață și vărsături) și, dacă este necesar, trebuie inițiat un tratament simptomatic.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, combinații de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamaze.

Codul veterinar ATC: QJ01CR02.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Amoxicilina este o aminobenzilpenicilină din familia penicinelor beta-lactamice. Interferează cu sinteza peptidoglicanului, o componentă importantă a pereților celulei bacteriene. Prin urmare, previne formarea peretelui celular bacterian.

Acidul clavulanic se leagă ireversibil de beta-lactamază și împiedică inactivarea amoxicilinei.

Prin urmare, combinația amoxicilină/acid clavulanic prezintă un spectru larg de activitate bactericidă împotriva bacteriilor întâlnite în mod obișnuit câini.

In vitro, combinația amoxicilină/acid clavulanic este activă împotriva unei game largi de bacterii aerobe și anaerobe importante din punct de vedere clinic, inclusiv:

Gram-pozitivi: stafilococi (inclusiv tulpini producătoare de β-lactamaze); Streptococi.

Gram-negative: *Escherichia coli* (inclusiv majoritatea tulpinilor producătoare de β-lactamaze); Klebsiellae; Pasteurellae.

Susceptibilitatea și rezistența unor agenți patogeni selecționați care cauzează infecții respiratorii, ale tractului urinar sau ale pielii și identificate în studiile europene au fost următoarele:

Infecții respiratorii (raportate în 2019)

Patogen	CMI ₅₀ (μg/ml)	CMI ₉₀ (μg/ml)	Rezistență (%)
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	0,12	0,12	
<i>Streptococcus</i> sp.	≤0,015	0,06	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	1	
<i>Escherichia coli</i> *	4	8	0

* Punctele de inflexiune au fost derivate din punctele de inflexiune umane.

Infecții ale tractului urinar (raportate în 2017 și 2019)

Patogen	CMI ₅₀ (μg/ml)	CMI ₉₀ (μg/ml)	Rezistență (%)
<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

Infecții ale pielii (raportate în 2016)

Patogen	CMI ₅₀ (μg/ml)	CMI ₉₀ (μg/ml)	Rezistență (%)
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	0,12	0,12	4.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	1	26.7
Stafilococi <i>mec A</i> -pozitivi	16	32	82,0
<i>Streptococcus</i> spp.	0,12	0,12	/
<i>Escherichia coli</i>	4	8	99.1
<i>Pasteurella</i> spp.	0,25	0,25	/

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit punctele de inflexiune a CMI pe baza metodei de difuzie pe disc (documentul CLSI VET01S, a 5-a ed., 2020) pentru amoxicilină-clavulanat împotriva stafilococilor și streptococilor care cauzează infecții ale pielii și țesuturilor moi și infecții ale tractului urinar la câini, la valori de ≤0,25/0,12 μg/ml pentru sensibilitate și ≥1/0,5 μg/ml pentru rezistență. Pentru *E. coli* care provoacă infecții ale pielii și ale țesuturilor moi câini, punctul de inflexiune pentru susceptibilitate este stabilit la ≤ 0,25/0,12 μg/ml și la ≤8/4 μg/ml pentru infecțiile tractului urinar.

Cele două mecanisme principale de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic sunt:

- Inactivarea de către acele beta-lactamaze bacteriene care nu sunt inhibitate de acidul clavulanic, inclusiv din clasa B, C și D.
- Modificarea proteinelor de legare a penicilinei (PBP), care reduc afinitatea agentului antibacterian pentru țintă (*S. aureus* rezistent la meticilină, MRSA și *S. pseudintermedius* , MRSP).

Impermeabilitatea bacteriilor sau a mecanismelor pompei de eflux pot cauza sau contribui la rezistența bacteriană, în special la bacteriile Gram-negative. Genele de rezistență pot fi localizate pe cromozomi (*mecA*, MRSA) sau plasmide (LAT, MIR, ACT, FOX, familia beta-lactamazei CMY) și au apărut o varietate de mecanisme de rezistență.

Pseudomonas aeruginosa și *Enterobacter* spp. poate fi considerate ca fiind intrinsec rezistente la această combinație. Rezistența este demonstrată la *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină. Este raportată o tendință de rezistență a *E. coli*, inclusiv *E. coli* multirezistentă la medicamente.

5.2 Particularități farmacocinetice

Amoxicilina este bine absorbită după administrarea orală. La câini biodisponibilitatea sistemică este de 60-70%. Amoxicilina (pKa 2,8) are un volum de distribuție aparent relativ mic, o legare scăzută la proteinele plasmatică (34% la câini) și un timp de înjumătățire terminal scurt, datorită excreției tubulare active la nivel renal. După absorbție, cele mai mari concentrații se regăsesc în rinichi (urină) și bilă, iar apoi în ficat, plămâni, inimă și splină. Distribuția amoxicilinei în lichidul cefalorahidian este scăzută, cu excepția cazului în care meningele sunt inflamate.

După administrarea produsului la câini, a fost atinsă o C_{max} medie de 7,31 $\mu\text{g/ml}$ pentru amoxicilină, la un interval de aproximativ 1,37 ore. Timpul de înjumătățire terminal mediu pentru amoxicilină a fost de 1,21 ore.

Acidul clavulanic (pKa 2,7) este, de asemenea, bine absorbit după administrarea orală. Pătrunderea în lichidul cefalorahidian este slabă. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 25%, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este scurt. Acidul clavulanic este eliminat în principal prin excreție renală (nemodificat în urină).

După administrarea produsului la câini, s-a atins o C_{max} medie de 1,33 $\mu\text{g/ml}$ pentru acidul clavulanic la un interval de aproximativ 1,02 ore. Timpul de înjumătățire terminal mediu pentru acidul clavulanic a fost de 0,83 ore.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Drojdie uscată autolizată
Lac de eritrozină aluminiu, E127

6.2 Incompatibilități majore

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani
Orice jumătate de comprimat neutilizat trebuie reintrodusă în blister și utilizată în decurs de 24 de ore.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Blister din folie de aluminiu, formată dintr-un strat de aluminiu acoperit cu folie OPA (poliamidă orientată) pe o parte și PE cu desicant pe cealaltă față, și o folie de etanșare din aluminiu, formată dintr-un strat de aluminiu și un strat de PE.

Blisterul conține 6 comprimate. O cutie din carton conține 12, 60, sau 300 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE 220061

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI / REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI 16.03.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI Martie 2022

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.