

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem a sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, ochranných lhůt, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EEA	Držitel registračního rozhodnutí	Název	INN	Síly	Léková forma	Druh zvířete	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Rakousko	Pfizer Corporation Rakousko GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Rakousko	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 4 dny, Mléko: 3 dny
Bulharsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Spojené království	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 60 hodin V kombinaci se SYNULOXem RTU: Maso: 42 dní. Mléko: 60 hodin.
Kypr	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Řecko	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Poživatelné tkáň: 4 dny Mléko: 72 hodin
Česká republika	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Česká Republika	SYNULOX LC 260 mg intramamární suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko 84 hodin (7 dojení)
Francie	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francie	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 2 dny
Řecko	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Řecko	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 3 dny Mléko: 72 hodin

Členský stát EU/EEA	Držitel registračního rozhodnutí	Název	INN	Síly	Léková forma	Druh zvířete	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Maďarsko	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Maďarsko	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Poživatelné tkáně: 4 dny Mléko: 60 hodin
Irsko	Pfizer Healthcare Irsko, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irsko	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 60 hodin Maso: 7 dní Mléko (krávy dojené dvakrát denně): 60 hodin (tj.. 5. dojení) po posledním ošetření. Pokud je prováděna jiná frekvence dojení, lze mléko použít pro lidskou spotřebu pouze po uplynutí stejného časového období od posledního ošetření (tzn. pro dojení 3x denně, lze využít mléko pro lidskou spotřebu až v 8. dojení). V kombinaci se SYNULOXem RTU: Maso: 42 dní. Mléko: 80 hodin.
Itálie	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Itálie	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso : 4 dny Mléko : 108 hodin

Členský stát EU/EEA	Držitel registračního rozhodnutí	Název	INN	Síly	Léková forma	Druh zvířete	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Lotyšsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Spojené království	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko (krávy dojené dvakrát denně): 60 hodin (tj. 5. dojení) po posledním ošetření. Pokud je prováděna jiná frekvence dojení, lze mléko použít pro lidskou spotřebu pouze po uplynutí stejného časového období od posledního ošetření (tzn. pro dojení 3x denně, lze využít mléko pro lidskou spotřebu až spotřebu až v 8. dojení). V kombinaci se SYNULOXem RTU: Maso: 42 dní. Mléko: 60 hodin.
Litva	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramstage Road Sandwich Kent CT13 9NJ Spojené království	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 60 hodin V kombinaci se SYNULOXem RTU: Maso: 42 dní. Mléko: 60 hodin.
Norsko	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finsko	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární emulze	Skot	Maso: 6 dní Mléko: 5 dní

Členský stát EU/EEA	Držitel registračního rozhodnutí	Název	INN	Síly	Léková forma	Druh zvířete	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Polsko	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polsko	SYNOLUX L.C. (200mg + 50mg + 10mg)/3g, zawiesina dowymieniowa, bydło	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 4 dny Mléko: 60 hodin
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugalsko	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 14 dní Mléko: 2 dny
Rumunsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Spojené království	SYNULOX LC, amoxicilină, acid clavulanic, prednisolon, suspensie intramamara pentru vacii in lactatie	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 60 hodin V kombinaci se SYNULOXem RTU: Maso: 42 dní. Mléko: 14 dní.
Slovenská republika	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slovenská republika	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 84 hodin (7 dojení)
Slovinsko	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxembourg	SYNULOX LC intramamarna suspensija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 60 hodin

Členský stát EU/EEA	Držitel registračního rozhodnutí	Název	INN	Síly	Léková forma	Druh zvířete	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Španělsko	Pfizer, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Španělsko	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 60 hodin nebo 5 dojení
Nizozemsko	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemsko	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko: 4 dny
Spojené království	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Spojené království	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramamární suspenze	Skot	Maso: 7 dní Mléko (krávy dojené dvakrát denně): 60 hodin (tj. 5. dojení) po posledním ošetření. Pokud je prováděna jiná frekvence dojení, lze mléko použít pro lidskou spotřebu pouze po uplynutí stejného časového období od posledního ošetření (tzn. pro dojení 3x denně, lze využít mléko pro lidskou spotřebu až spotřebu až v 8. dojení). V kombinaci se SYNULOX RTU: Maso: 42 dní. Mléko: 60 hodin.

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Synulox Lactating Cow a souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Synulox Lactating Cow a související názvy je světle krémová/žlutohnědá olejová suspenze obsahující amoxicilin, kyselinu klavulanovou a prednisolon ve formě, která se rychle rozpouští v mléce. Přípravek je k dispozici v jednorázových intramamárních injektech, které obsahují 200 mg amoxicilinu ve formě amoxicilin trihydrátu, 50 mg kyseliny klavulanové ve formě klavulanátu draselného a 10 mg prednisolonu ve formě 3g suspenze.

Přípravek je určen k léčbě boviní klinické mastitidy u laktujících krav včetně infekcí vyvolaných těmito patogeny:

- stafylokoky (včetně kmenů tvořících beta-laktamázu),
- streptokoky (včetně *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* a *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (včetně kmenů tvořících beta-laktamázu).

Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím, která byla členskými státy přijata v souvislosti s registrací přípravku Synulox Lactating Cow a souvisejících názvů, a vzhledem k rozdílům v souhrnech údajů o přípravcích registrovaných v členských státech předložily Belgie a Dánsko dne 26. března 2010 záležitost výboru CVMP k přezkoumání podle čl. 34 odst. 1 směrnice 2001/82/ES.

Důvodem pro přijetí odlišných vnitrostátních rozhodnutí týkajících se registrace přípravků bylo především zdůvodnění používání kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová/prednisolon při léčbě boviní mastitidy.

Výbor CVMP byl požádán, aby se zabýval těmito specifickými body:

1. posoudil, zda byla účinnost přípravku Synulox Lactating Cow a souvisejících názvů prokázána při léčbě boviní mastitidy u laktujících krav;
2. v případě potvrzení účinnosti posoudil, zda je účinnost kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová/prednisolon vyšší než účinnost léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou podávanými samostatně;
3. zvážil, zda je poměr přínosů a rizik tohoto přípravku příznivý, a pokud ne, zda by mělo být rozhodnutí o registraci s ohledem na bezpečnost a účinnost i) pozměněno; ii) zrušeno; nebo iii) pozastaveno.

Ve stávajících souhrnech údajů o přípravku se lišily zejména tyto body:

- indikace,
- dávkování,
- ochranné lhůty.

2. Diskuse o dostupných údajích

Účinnost proti cílovým patogenům

Kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové má široké spektrum antimikrobiální účinnosti včetně organismů tvořících beta-laktamázu. Podle předložených údajů týkajících se farmakodynamiky jsou uvedené patogeny citlivé na kombinaci kyselina klavulanová/amoxicilin. Na základě dřívějších a současných údajů lze incidenci patogenů tvořících beta-laktamázu, tj. *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*, s ohledem na případy bovinní mastitidy považovat v některých oblastech za vysokou.

Výbor hodnotil minimální inhibiční koncentraci (MIC) různých patogenů vyvolávajících mastitidu z řady členských států EU, a tudíž posoudil podmínky mnoha zemědělských podniků. Celkově byla *in vitro* citlivost většiny patogenů vyvolávajících mastitidu velmi vysoká. Kyselina klavulanová je z hlediska účinnosti proti patogenům vyvolávajících mastitidu cenným doplňkem amoxicilinu a vede k výraznému snížení MIC cílových patogenů rezistentních na samotný amoxicilin.

Farmakokinetické studie provedené u konečného přípravku ukázaly, že do 12 hodin po podání poslední infuze převyšovaly individuální koncentrace amoxicilinu v mléce pro *Staphylococcus aureus* hodnotu MIC₉₀ (2 µg/ml). S ohledem na bakterii *Escherichia coli* převyšovala individuální hladina amoxicilinu v mléce hodnotu MIC₉₀ (16 µg/ml) po dobu odpovídající prvním 2 infuzím. Po podání třetí infuze byla MIC₉₀ bakterie *Escherichia coli* zachována po dobu 10 hodin a hladiny amoxicilinu byly částečně přijatelné po 12 hodinách od podání. Po 24 hodinách byly hladiny amoxicilinu ve srovnání s hodnotou MIC₉₀ příliš nízké.

S ohledem na přípravek Synulox Lactating Cow a související názvy byly předloženy dvě klinické studie:

- Účinnost přípravku při léčbě klinické mastitidy u laktujících dojnic byla srovnávána s účinností jiného veterinárního léčivého přípravku registrovaného ve Spojeném království. Srovnávací léčivý přípravek byl schválen pro podobné indikace (stafylokoky, streptokoky, *Escherichia coli*), ale měl jiné složení (penethamat, dihydrostreptomycin, framycetin a prednisolon) a odlišný interval podávání (24 hodin, přičemž pro přípravek Synulox Lactating Cow je interval podávání 12 hodin). Mezi oběma přípravky nebyl klinicky a bakteriologicky prokázán žádný statisticky významný rozdíl. Přípravek Synulox Lactating Cow měl podobnou účinnost jako srovnávací léčivý přípravek. Výbor upozornil na to, že s ohledem na případy nákazy bakterií *Escherichia coli* nebyl vzat v úvahu samoléčebný účinek.
- V další studii byla účinnost přípravku Synulox Lactating Cow při léčbě klinické mastitidy u laktujících dojnic srovnávána s účinností jiného veterinárního léčivého přípravku registrovaného ve Francii. Srovnávací léčivý přípravek měl odlišné složení (kombinace kloxacilin-ampicilin). Přípravek Synulox Lactating Cow byl klinicky a bakteriologicky srovnatelný se srovnávacím léčivým přípravkem s ohledem na účinnost proti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* a gram-negativním bakteriím.

Přípravek Synulox Lactating Cow byl účinný proti hlavním patogenům vyvolávajícím mastitidu: stafylokokům, streptokokům a bakterii *Escherichia coli*. Nebyl však brán zřetel na samoléčebný účinek v souvislosti s infekcemi bakterií *Escherichia coli*.

Z přehledu literatury vyplývá, že současná míra rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou je u patogenů vyvolávajících klinicky významnou mastitidu nízká.

Z celkového přehledu vyplývá, že s ohledem na údaje z Nizozemska shromážděné během šesti let nedošlo k výraznému a odpovídajícímu nárůstu hladin MIC amoxicilinu/kyseliny klavulanové a cefalosporinů.

Pro skutečný nárůst rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou u bakterie *E. coli* vyvolávající mastitidu, která byla izolována v mnoha evropských zemích, je k dispozici málo důkazů. Zdá se, že výskyt stanovených izolovaných kmenů tvořících ESBL (širokospektré beta-laktamázy), především patogenů izolovaných od krav postižených mastitidou, nenarůstá tak, aby vyvolával výrazné obavy.

S ohledem na riziko pro veřejné zdraví nejsou bakterie gastrointestinálního traktu významně vystaveny antimikrobiálními látkám po podání přípravku do vemene a mléko je před konzumací (téměř vždy) pasterizováno, proto je riziko, které pro lidské zdraví představují možné rezistentní patogeny, po podávání přípravku do vemene výrazně nižší než riziko spojené se systémovou léčbou.

Navzdory závěrům ohledně účinnosti prednisolonu byla tato kombinace považována za účinnou proti uvedeným patogenům. Ohledně účinnosti proti bakterii *Escherichia coli* se připouští, že přípravek nemusí být indikován v případě samoléčby.

Proto výbor CVMP schválil pro přípravek tyto indikace:

„Pro použití při léčbě klinických případů mastitidy včetně případů spojených s infekcí, která je vyvolána těmito patogeny:

stafylokoky (včetně kmenů tvořících beta-laktamázu)

*streptokoky (včetně *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* a *S.uberis*)*

Escherichia coli (včetně kmenů tvořících beta-laktamázu)“

Vzhledem k tomu, že se všeobecně doporučuje zahájit léčbu klinické mastitidy antimikrobiálním přípravkem s úzkým spektrem, a pokud je to možné, po provedení bakteriologické diagnózy, bylo navrženo doplnění znění souhrnu údajů o přípravku o doporučení, které se týká uvážlivého používání přípravku.

Na základě toho výbor CVMP dospěl k názoru, že doporučení týkající se uvážlivého používání přípravku uvedená v bodě 4.5 Zvláštní opatření pro použití souhrnu údajů o přípravku, by měla být pozměněna takto:

„Přípravek by měl být používán pouze pro léčbu klinické mastitidy. Použití přípravku by mělo být založeno na místních (na úrovni regionu či zemědělského podniku) epidemiologických údajích o citlivosti cílových bakterií a s ohledem na oficiální a místní pravidla antimikrobiální terapie. Přípravek by měl být pokud možno používán pouze na základě testů citlivosti. Nedoporučuje se používat přípravek u stád, u kterých nebyly izolovány kmeny stafylokoků tvořících β -laktamázu. Pokud je to možné, měli by veterinární lékaři používat především antibiotika s úzkým spektrem. Nevhodné používání přípravku může zvyšovat výskyt bakterií rezistentních na β -laktamová antibiotika a může snižovat účinnost léčby těmito antibiotiky v důsledku možné zkřížené rezistence.“

Ohledně možnosti kombinované léčby přípravkem Synulox RTU nebyly předloženy údaje na podporu tohoto doporučení. Proto výbor CVMP přijal návrh držitelů rozhodnutí o registraci týkající vyjmutí tohoto doporučení ze souhrnu údajů o přípravku.

Přidaná hodnota prednisolonu v dané kombinaci

Současný souhrn údajů o přípravku uvádí protizánětlivý účinek prednisolonu, který pomáhá zmírňovat možný škodlivý otok a zánět spojený s mastitidou, aniž by byla ovlivněna reakce bílých krvinek na infekci. Z farmakokinetické studie vyplývá, že prednisolon se v mléce/vemenu nenachází dlouho (přibližně 8–10 hodin po podání infuze byly hladiny prednisolonu nižší než 1 $\mu\text{g/ml}$).

Na podporu tohoto tvrzení byly předloženy experimentální studie.

S ohledem na infekci bakterií *Streptococcus uberis* zmírnil přípravek 4 až 6 hodin po podání jedné dávky otok vemene, ale pokud jde o buněčnou reakci, nebyl pozorován významný účinek.

Prednisolon podaný před uvolněním endotoxinu bakterie *Escherichia coli* může během 8 hodin zmenšit velikost kvadrantu vemene.

V případě infekce bakterií *Staphylococcus aureus* bylo v určitých časových intervalech po podání přípravku pozorováno zmírnění indurace, otoku a zánětu vemene. Průměrné diferenciální počty bílých krvinek se v časech odběru vzorků po podání léčby výrazně nelišily, z čehož vyplývá, že nízké hladiny prednisolonu významně neovlivnily počty bílých krvinek.

Přestože z těchto experimentálních studií vyplývá příznivý účinek prednisolonu na zánět vemene v určitých časových intervalech po podání léčby, objevily se statistické rozdíly (nízký počet krav zahrnutých ve studii, nebyly provedeny ucelené statistické analýzy souborů údajů), a v důsledku toho nelze učinit závěr o významu pozorovaných účinků.

Na základě dvou klinických studií uvedených výše nebylo možné vyvodit závěr o přidané hodnotě prednisolonu vzhledem k tomu, že nebylo provedeno porovnání přípravku s přípravkem obsahujícím kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová bez prednisolonu.

Navzdory prokázání klinické a bakteriologické účinnosti tohoto přípravku byl výbor toho názoru, že držitelé rozhodnutí o registraci neprokázali účinnost prednisolonu v dané kombinaci.

Přínos prednisolonu je považován za nepřímý a předpokládá se, že má krátkodobé trvání. Podávání prednisolonu do vemene neovlivňuje funkci neutrofilů. Nebyly pozorovány žádné imunomodulační účinky prednisolonu.

Snášlivost lékové formy přípravku byla přijatelná.

Držitelé rozhodnutí o registraci rovněž neprokázali účinnost prednisolonu v dané kombinaci. Proto je příznivý klinický protizánětlivý účinek prednisolonu nadále sporný. Přítomnost prednisolonu v tomto přípravku však nepředstavuje riziko pro zdraví zvířat ani lidí.

Vzhledem k tomu, že přidaná hodnota prednisolonu v tomto přípravku nebyla prokázána, rozhodl výbor CVMP nahradit v bodě 5. Farmakologické vlastnosti souhrnu údajů o přípravku výrok: „*Prednisolon je glukokortikoid s protizánětlivými účinky. Po podání do vemene může prednisolon zmírnit lokální známky zánětu (otok a následně velikost infikovaného kvadrantu)*“ výrokem „*Prednisolon je protizánětlivý kortikosteroid.*“

Sjednocení dávkování

Dávkování bylo podloženo dvěma klinickými studiemi, které byly provedeny ve Spojeném království a Francii (viz výše).

Obsah jednoho injektoru je vhodné podat do cecíku každého postiženého kvadrantu bezprostředně po dojení v 12hodinových intervalech (po 3 po sobě jdoucích dojeních).

V případě infekcí vyvolaných bakterií *Staphylococcus aureus* se však připouští nutnost podávat antimikrobiální léčbu delší dobu.

Vzhledem k tomu, že na podporu účinnosti prodloužené léčby nebyly předloženy žádné údaje o konkrétním přípravku, bylo do bodu 4.9 Podávané množství a způsob podání souhrnu údajů o přípravku zařazeno toto doporučení:

„V případě infekcí vyvolaných bakterií Staphylococcus aureus může být nutné podávat antimikrobiální léčbu delší dobu. Celková délka léčby tedy závisí na rozhodnutí veterinárního lékaře, ale měla by trvat dostatečně dlouho, aby bylo zajištěno úplné vyléčení infekce vemene.“

Delší trvání léčby neovlivní doporučenou délku ochranné lhůty pro maso a mléko.

Sjednocení ochranných lhůt

Maso a vnitřnosti:

Ochranná lhůta byla podložena studií odstranění reziduí, v jejímž rámci byla 20 kravám podávána infuze o obsahu jednoho injektoru přípravku Synulox Lactating Cow na kvadrant, a to do všech 4 kvadrantů vemene ve 12hodinnových intervalech po třech po sobě následujících dojeních. Zvířata byla poražena po 12, 24, 36, 48 a 72 hodinách po podání poslední léčebné dávky. Vzorky tkáně byly analyzovány z hlediska obsahu amoxicilinu, kyseliny klavulanové a prednisolonu pomocí schválené metody HPLC. Rezidua amoxicilinu byly limitujícím faktorem pro játra a ledviny. Ochrannou lhůtu 3 dny bylo možné odvodit ze souboru údajů, ochranná lhůta 7 dní byla doporučena držiteli rozhodnutí o registraci. Ochranná lhůta v délce přesahující nezbytnou dobu poskytuje rezervu s ohledem na bezpečnost, která zabraňuje jakýmkoliv pochybnostem ohledně prodlouženého trvání léčby.

Mléko:

Ochranná lhůta pro mléko byla podložena dvěma studiemi odstranění reziduí. V první studii provedené u 8 laktujících dojnic byl amoxicilin limitující léčivou látkou pro stanovení délky ochranné lhůty, která by měla být na základě těchto údajů stanovena v délce 7 dojení (84 hodin).

V druhé studii byl 20 zdravým laktujícím dojnicím 3krát podán zkoumaný léčivý přípravek do vemene v dávce 1 injektoru do cecíku každého kvadrantu bezprostředně po 3 po sobě následujících dojeních. Vzorky mléka byly od každého zvířete odebrány ihned po podání zkoumaného přípravku, poté po 16 následujících dojeních s prvním odběrem po 12 hodinách od podání poslední léčebné dávky. Analytické stanovení indikátorových reziduí bylo provedeno pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie. Amoxicilin byl limitující léčivou látkou pro stanovení ochranné lhůty pro mléko. Hodnoty nedosahovaly maximálních limitů reziduí od 5. dojení a poločas rozpadu byl odhadnut na méně než 12 hodin.

S použitím nejkonzervativnější metody výpočtu doby do dosažení bezpečné koncentrace, jež do výpočtů zahrnula 5. dojení, byla délka ochranné lhůty stanovena na 6,1 dojení nebo 73,4 hodin, po zaokrouhlení 7 dojení nebo 84 hodin.

Na základě nejhoršího scénáře, kdy byly všechny kvadranty léčeny podle doporučeného dávkování, byla ochranná lhůta 84 hodin nebo 7 dojení uvedená držiteli rozhodnutí o registraci považována za přijatelnou. Vzhledem k tomu, že nebyla zaznamenána biologická akumulace přípravku v mléce, nemělo by delší trvání léčby mít žádný vliv na délku ochranné lhůty.

Závěrem je, že údaje týkající se odstranění reziduí podporují ochrannou lhůtu pro mléko v délce 84 hodin a 7denní ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti.

3. Hodnocení poměru přínosů a rizik

Přípravek Synulox Lactating Cow a související názvy je světle krémová/žlutohnědá olejovitá suspenze obsahující kyselinu klavulanovou, amoxicilin a prednisolon ve formě, která se rychle rozpouští v mléce. Přípravek je k dispozici v jednorázových intramamárních injektorech, které obsahují 50 mg kyseliny

klavulanové ve formě klavulanátu draselného, 200 mg amoxicilinu ve formě amoxicilin trihydrátu a 10 mg prednisolonu ve formě 3g suspenze.

Přípravek je určen k léčbě boviní klinické mastitidy u laktujících krav.

Přípravek je účinný s ohledem na navržené indikace, léčbu boviní klinické mastitidy u laktujících krav včetně případů infekcí vyvolaných těmito patogeny:

- stafylokoky (včetně kmenů tvořících beta-laktamázu),
- streptokoky (včetně *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* a *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (včetně kmenů tvořících beta-laktamázu).

Z přehledu citlivosti patogenů vyvolávajících mastitidu na amoxicilin-kyselinu klavulanovou vyplývá, že hlavní bakteriální původci boviní mastitidy jsou stále citliví na amoxicilin potencovaný klavulanátem.

S ohledem na riziko pro veřejné zdraví nejsou bakterie gastrointestinálního traktu významně vystaveny antimikrobiálním látkám po podání přípravku do vemene a mléko je před konzumací (téměř vždy) pasterizováno, proto je riziko, které pro lidské zdraví představují možné rezistentní patogeny, po podávání přípravku do vemene výrazně nižší než riziko spojené se systémovou léčbou.

Ohledně rizika spojeného s prednisolonem je snášitelnost lékové formy přípravku přijatelná. Zdá se, že podávání prednisolonu do vemene nemá žádný vliv na funkci neutrofilů. Nebyly pozorovány žádné imunomodulační účinky prednisolonu.

Přestože je klinická přidaná hodnota prednisolonu v přípravku Synulox Lactating Cow nadále sporná, nebylo v rámci klinických studií a studií farmakovigilance zjištěno žádné riziko spojené s jeho používáním.

Ochranné lhůty 84 hodin pro mléko a 7 dní pro maso a vnitřnosti byly dostatečně odůvodněny.

Byla vydána příslušná doporučení ohledně uvážlivého používání tohoto přípravku.

Vzhledem k tomu, že byla prokázána účinnost přípravku v uvedené indikaci a v rámci klinických studií a studií farmakovigilance nebylo zjištěno žádné riziko v souvislosti s jeho používáním, považuje se poměr přínosů a rizik přípravku za příznivý.

Zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP posoudil hlavní předmět předložené záležitosti k přezkoumání týkající se účinnosti přípravku při léčbě boviní mastitidy u laktujících krav a přidanou hodnotu prednisolonu obsaženého v přípravku,
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci navržené držiteli rozhodnutí o registraci a zvážil všechny předložené údaje,

výbor CVMP dospěl k názoru, že celkový poměr přínosů a rizik pro tento přípravek zůstává příznivý pod podmínkou provedení doporučených změn v údajích o přípravku. Výbor CVMP proto doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Synulox Lactating Cow a souvisejících názvů (*viz příloha I*). Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, Označení na obalu a příbalová informace

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

„Název produktu„ (vyplní se lokálně)

Intramamární suspenze pro skot

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky:

Jeden aplikátor (3 g) obsahuje:

Amoxicillinum (ut amoxicillinum trihydricum) 200,0 mg

Acidum clavulanicum (ut calii clavulanas) 50,0 mg

Prednisolonum 10,0 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intramamární suspenze.

Žlutá olejová suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Skot (dojnice v laktaci).

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Přípravek je určen pro léčbu klinických případů mastitid krav v laktaci vyvolaných následujícími patogeny:

Stafylokoky (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

Streptokoky (včetně *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* a *S. uberis*)

Escherichia coli (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

4.3 Kontraindikace

Nepoužívejte u zvířat přecitlivělých na β -laktamová antibiotika.

4.4 Zvláštní upozornění

Nepoužívejte v případě zánětu způsobeného *Pseudomonas* spp.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Před léčbou očistěte konec strukového kanálku vhodným dezinfekčním prostředkem.

Doporučení pro správné použití

Přípravek by měl být používán pouze k léčbě klinických mastitid.

Použití přípravku by mělo být založeno na lokálních (regionální, na úrovni farem) epidemiologických informacích týkajících se citlivosti cílových bakterií a měla by být brána v úvahu oficiální a místní pravidla antibiotické politiky. Použití přípravku by mělo být založeno, pokud možno, na výsledku testu citlivosti.

Vyhňte se používání přípravku ve stádech, kde nebyly izolovány žádné β -laktamázu produkující kmeny stafylokoků. Veterinární lékaři by se měli snažit používat úzké spektrum antibiotik tam, kde je to možné. Nevhodné použití přípravku může zvýšit výskyt bakterií odolných na β -laktamová antibiotika a může snížit účinnost léčby β -laktamovými antibiotiky kvůli možné zkřížené rezistenci.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Peniciliny a cefalosporiny mohou po injekci, inhalaci, požití nebo po kožním kontaktu vyvolat hypersensitivitu (alergii). Hypersensitivita na peniciliny může vést ke zkříženým reakcím s cefalosporiny a naopak. Příležitostně mohou být alergické reakce na tyto látky i vážné.

Nemanipulujte s tímto přípravkem, pokud víte, že jste senzibilizovaní, nebo jste byli upozorněni, že s obdobnými přípravky nemáte pracovat.

Nakládejte s přípravkem s velkou obezřetností tak, aby nedošlo k vystavení vlivu přípravku. Držte se všech doporučených opatření.

Pokud se rozvinou poexpoziční příznaky jako kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři. Otok obličeje, rtů, očí, ztížené dýchání jsou vážnějšími příznaky a vyžadují neodkladný lékařský zásah.

Po použití přípravku si umyjte ruce.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Nejsou známy.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nejsou zvláštní varování.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nejsou známy.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Před použitím přípravku by měl být konec struku vyčištěn a dezinfikován.

Obsah jednoho aplikátoru se aplikuje do každé postižené čtvrti strukovým kanálkem ihned po vydojení, podávejte ve 12 hodinových intervalech po tři po sobě následující dojení.

V případě infekcí způsobených *Staphylococcus aureus* může být vyžadována delší doba antibakteriální terapie. Proto by měla být celková doba léčby posouzena veterinárním lékařem a zároveň by měla být dostatečně dlouhá k zajištění kompletního odstranění intramamární infekce.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Při náhodném předávkování nelze předpokládat žádné nežádoucí účinky.

4.11 Ochranné lhůty

Maso: 7 dní.

Mléko: 84 hodin. V případě frekvence dojení dvakrát denně, lze použít mléko pro lidskou spotřebu od sedmého dojení po ukončení léčby. V případě jiné frekvence dojení, lze mléko použít pro lidskou spotřebu rovněž nejdříve po uplynutí stejné časové lhůty (tj. 84 hodin) po ukončení léčby (např. při třech dojeních denně lze mléko pro lidskou spotřebu použít od 11. dojení).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Amoxicilin je širokospektré baktericidní β -laktamové antibiotikum. Kyselina klavulanová inaktivuje β -laktamázu. Tato kombinace je účinná proti mikroorganismům produkujícím β -laktamázu.

Prednisolon je protizánětlivý kortikosteroid.

Kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové je *in vitro* účinná proti širokému spektru klinicky významných bakterií včetně následujících mikroorganismů, které jsou obecně spojovány s mastitidami u krav:

Stafylokoky (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

Streptokoky (včetně *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* a *S. uberis*)

Arcanobacteria (včetně *A. pyogenes*)

Escherichia coli (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hlinitokřemičitan sodno-vápenatý (bezvodý)
tekutý parafín (složení A):

Složení A:

emulgující vosk

bílá vazelína

lehký tekutý parafín

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v suchu.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Aplikátor z LDPE balený v krabici po 3, 12, 24, 300 aplikátorech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vyplní se lokálně

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Vyplní se lokálně

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Vyplní se lokálně

10. DATUM REVIZE TEXTU

Vyplní se lokálně

OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabice

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

„Název produktu„ (vyplní se lokálně)

Intramamární suspenze pro skot

2. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Léčivé látky:

Jeden aplikátor (3 g) obsahuje:

Amoxicillinum (ut amoxicillinum trihydricum) 200,0 mg

Acidum clavulanicum (ut calii clavulanas) 50,0 mg

Prednisolonum 10,0 mg

3. LÉKOVÁ FORMA

Intramamární suspenze.

4. VELIKOST BALENÍ

3 aplikátory

12 aplikátory

24 aplikátory

300 aplikátory

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Skot (dojnice v laktaci).

6. INDIKACE

Přípravek je určen pro léčbu klinických případů mastitid krav v laktaci vyvolaných následujícími patogeny:

Stafylokoky (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

Streptokoky (včetně *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* a *S. uberis*)

Escherichia coli (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intramamární použití.

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Ochranná lhůta:

Maso: 7 dní.

Mléko: 84 hodin, tj. 7 dojení při dvou dojeních denně nebo 11 dojení při třech dojeních denně.

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Přípravek by měl být používán pouze k léčbě klinických mastitid.

Použití přípravku by mělo být založeno, pokud možno, na výsledcích testu citlivosti.

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXPIRACE

EXP

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v suchu.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata - veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vyplní se lokálně

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Vyplní se lokálně

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Č.š.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI**Polyetylenový aplikátor****1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU***„Název produktu„ (vyplní se lokálně)*

Intramamární suspenze pro skot

2. MNOŽSTVÍ LÉČIVÉ(ÝCH) LÁTKY(EK)

Amoxicillinum (ut amoxicillinum trihydricum) 200,0 mg

Acidum clavulanicum (ut calii clavulanas) 50,0 mg

Prednisolonum 10,0 mg

3. OBSAH VYJÁDŘENÝ HMOTNOSTÍ, OBJEMEM NEBO POČTEM DÁVEK

Jedna dávka (3 g)

4. CESTA(Y) PODÁNÍ

Intramamární podání.

5. OCHRANNÁ LHŮTA

Ochranná lhůta:

Maso: 7 dní

Mléko: 84 hodin

6. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

7. DATUM EXSPIRACE

EXP

8. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

„Název produktu„, (vyplní se lokálně) intramamární suspenze pro skot

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Vyplní se lokálně

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

„Název produktu„, (vyplní se lokálně) intramamární suspenze pro skot

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Léčivé látky:

Jeden aplikátor (3 g) obsahuje:

Amoxicillinum (ut amoxicillinum trihydricum)	200,0 mg
Acidum clavulanicum (ut calii clavulanas)	50,0 mg
Prednisolonum	10,0 mg

4. INDIKACE

Pro léčbu klinických případů mastitid krav v laktaci vyvolaných následujícími patogeny:

Stafylokoky (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

Streptokoky (včetně *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* a *S. uberis*)

Escherichia coli (včetně kmenů produkujících β -laktamázu)

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívejte u zvířat přecitlivělých na β -laktamová antibiotika.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejsou známy.

Jestliže zaznamenáte jakékoliv závažné nežádoucí účinky či jiné reakce, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to prosím vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Skot (dojnice v laktaci).

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Obsah jednoho aplikátoru se aplikuje do každé postižené čtvrti strukovým kanálkem ihned po vydojení, ve 12 hodinových intervalech po tři po sobě následující dojení.

V případě infekcí způsobených *Staphylococcus aureus* může být vyžadována delší doba antibakteriální terapie. Proto by měla být celková doba léčby posouzena veterinárním lékařem a zároveň by měla být dostatečně dlouhá k zajištění kompletního odstranění intramamární infekce.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Před použitím přípravku by měl být konec struku vyčištěn a dezinfikován.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Maso: 7 dní.

Mléko: 84 hodin, tj. 7 dojení při dvou dojeních denně nebo 11 dojení při třech dojeních denně.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v suchu.

Uchovávat mimo dosah dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na etiketě (EXP).

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Doporučení pro správné použití

Přípravek by měl být používán pouze k léčbě klinických mastitid.

Použití přípravku by mělo být založeno na lokálních (regionální, na úrovni farem) epidemiologických informacích týkajících se citlivosti cílových bakterií a měla by být brána v úvahu oficiální a místní pravidla antibiotické politiky. Použití přípravku by mělo být založeno, pokud možno, na výsledku testu citlivosti.

Vyhnete se používání přípravku ve stádech, kde nebyly izolovány žádné β -laktamázu produkující kmeny stafylokoků. Veterinární lékaři by se měli snažit používat úzké spektrum antibiotik tam, kde je to možné. Nevhodné použití přípravku může zvýšit výskyt bakterií odolných na β -laktamová antibiotika a může snížit účinnost léčby β -laktamovými antibiotiky kvůli možné zkřížené rezistenci.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Peniciliny a cefalosporiny mohou po injekci, inhalaci, pozření nebo po kožním kontaktu vyvolat hypersensitivitu (alergii). Hypersensitivita na peniciliny může vést ke zkříženým reakcím s cefalosporiny a naopak. Příležitostně mohou být alergické reakce na tyto látky i vážné.

Nemanipulujte s tímto přípravkem, pokud víte, že jste senzibilizovaní, nebo jste byli upozorněni, že s obdobnými přípravky nemáte pracovat.

Nakládejte s přípravkem s velkou obezřetností tak, aby nedošlo k vystavení vlivu přípravku. Držte se všech doporučených opatření.

Pokud se rozvinou poexpozici příznaky jako kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři. Otok obličeje, rtů, očí, ztížené dýchání jsou vážnějšími příznaky a vyžadují neodkladný lékařský zásah.

Po použití přípravku si umyjte ruce.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Vyplní se lokálně

15. DALŠÍ INFORMACE

Vyplní se lokálně