

Bilag I

Liste over navne, lægemiddelform, styrker af de veterinære lægemidler, dyreart, tilbageholdelsestid, indehaverne af markedsføringstilladelsen i medlemslandene

Medlems-land EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Navn	INN	Styrker	Lægemiddelform	Dyreart	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Østrig	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Østrig	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Slagtning: 4 dage, mælk: 3 dage
Bulgarien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk: 60 timer I kombination med SYNULOX RTU: Kød: 42 dage. Mælk: 60 timer.
Cypern	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Grækenland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Spiselige væv: 4 dage Mælk: 72 timer
Tjekkiet	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Tjekkiet	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk 84 timer (7 malkninger)
Frankrig	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Frankrig	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk: 2 dage

Medlems-land EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Navn	INN	Styrker	Lægemiddelform	Dyreart	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Grækenland	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Grækenland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 3 dage Mælk: 72 timer
Ungarn	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Ungarn	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Spiselige væv: 4 dage Mælk: 60 timer

Medlems-land EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Navn	INN	Styrker	Lægemiddelform	Dyreart	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Irland	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Ireland	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Slagtning: 7 dage Mælk: 60 timer Kød: 7 dage Mælk (køer malket 2 gange dagligt): 60 timer (d.v.s. ved 5. malkning) efter sidste behandling. Når andre malkerutiner følges, kan mælk bestemt til menneskeføde først udtages efter samme periode fra sidste behandling (f. eks. ved malkning 3 gange dagligt kan mælk bestemt til menneskeføde først udtages ved 8. malkning). I kombination med SYNULOX RTU: Kød: 42 dage. Mælk: 80 timer.
Italien	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italien	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 4 dage Mælk: 108 timer

Medlems-land EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Navn	INN	Styrker	Lægemiddelform	Dyreart	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Letland	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Storbritannien	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk (køer malket 2 gange dagligt): 60 timer (d.v.s. ved 5. malkning) efter sidste behandling. Når andre malkerutiner følges, kan mælk bestemt til menneskeføde først udtages efter samme periode fra sidste behandling (f. eks. ved malkning 3 gange dagligt kan mælk bestemt til menneskeføde først udtages ved 8. malkning). I kombination med SYNULOX RTU: Kød: 42 dage. Mælk: 60 timer.
Litauen	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk: 60 timer I kombination med SYNULOX RTU: Kød: 42 dage. Mælk: 60 timer

Medlems-land EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Navn	INN	Styrker	Lægemiddelform	Dyreart	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Norge	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær emulsion	Kvæg	Kød: 6 dage Mælk: 5 dage
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polen	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	Intramammær suspension	Kvæg	Slagtning: 4 dage Mælk: 60 timer
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugal	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Slagtning: 14 dage Mælk: 2 dage
Rumænien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	SYNULOX LC, amoxicilină, acid clavulanic, prednisolon, suspensie intramamara pentru vaci in lactatie	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Slagtning: 7 dage Mælk: 60 timer I kombination med SYNULOX RTU: Kød: 42 dage. Mælk: 14 dage.
Slovakiet	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slovakiet	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk: 84 timer (7 malkninger)

Medlems-land EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Navn	INN	Styrker	Lægemiddelform	Dyreart	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Slovenien	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	Intramammær suspension	Kvæg	Slagtning: 7 dage Mælk: 60 timer
Spanien	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spanien	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk: 60 timer eller 5 malkninger
Holland	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Holland	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk: 4 dage

Medlems-land EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelsen	Navn	INN	Styrker	Lægemiddelform	Dyreart	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Storbritanni en	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammær suspension	Kvæg	Kød: 7 dage Mælk (køer malket 2 gange dagligt): 60 timer (d.v.s. ved 5. malkning) efter sidste behandling. Når andre malkerutiner følges, kan mælk bestet til menneskeføde først udtages efter samme periode fra sidste behandling (f. eks. ved malkning 3 gange dagligt kan mælk bestemt til menneskeføde først udtages ved 8. malkning). I kombination med SYNULOX RTU: Kød: 42 dage. Mælk: 60 timer.

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Synulox Lactating Cow og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Synulox Lactating Cow og relaterede navne er en lys cremefarvet/brungul oliesuspension, der indeholder amoxicillin, clavulansyre og prednisolon i en base, som er udviklet til at opløses hurtigt i mælk. Lægemidlet fås som intramammære engangssprøjter med 200 mg amoxicillin som amoxicillintrihydrat, 50 mg clavulansyre som kaliumclavulanat og 10 mg prednisolon i 3 g suspension.

Lægemidlet er beregnet til behandling af klinisk bovin mastitis hos diegivende køer, herunder tilfælde med infektioner forbundet med følgende patogener:

- Stafylokokker (herunder β -lactamase-producerende stammer)
- Streptokokker (herunder *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* og *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (herunder β -lactamase-producerende stammer)

På grund af de divergerende nationale beslutninger truffet af medlemsstaterne vedrørende godkendelse af Synulox Lactating Cow og relaterede navne og divergencer mellem de nationalt godkendte produktresuméer i medlemsstaterne blev sagen den 26. marts 2010 indbragt for CVMP af Belgien og Danmark i henhold til artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF.

Årsagen til de divergerende nationale beslutninger vedrørende lægemidlets godkendelse var primært begrundelsen for kombinationen af amoxicillin/clavulansyre/prednisolon til behandling af bovin mastitis.

CVMP blev bedt om at behandle følgende specifikke punkter:

1. at bedømme, om der er påvist virkning af Synulox Lactating Cow og relaterede navne ved bovin mastitis hos diegivende køer,
2. hvis virkningen bekræftes: at vurdere, om virkningen af kombinationen af amoxicillin/clavulansyre/prednisolon er bedre end behandling med amoxicillin/clavulansyre alene,
3. at bedømme, om lægemidlets risk/benefit-forhold er positivt og, hvis ikke, om markedsføringstilladelserne bør (i) ændres, (ii) tilbagekaldes eller (iii) suspenderes på grund af sikkerhed og virkning.

De punkter, der især er uenighed om i de eksisterende produktresuméer, er:

- Indikationer
- Dosering
- Tilbageholdelsesperioder

2. Drøftelse af de foreliggende data

Virkning mod målpatogener

Kombinationen af amoxicillin og clavulansyre har en bredspektret antimikrobiel aktivitet, herunder β -lactamaseproducerende organismer. I henhold til de fremlagte farmakodynamiske data er de angivne patogener følsomme over for kombinationen af clavulansyre/amoxicillin. På baggrund af tidligere og nyere data kan forekomsten af patogener, som producerer β -lactamase, dvs. *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*, fra tilfælde af bovin mastitis betragtes som høj i visse regioner.

Den mindste hæmmende koncentration (MIC) af et antal forskellige mastitispatogener fra en række EU-medlemsstater og således fra en række avlsvilkår blev gennemgået. Overordnet set var de fleste mastitispatogener modtagelighed *in vitro* meget høj. Clavulansyre er en vigtig tilføjelse til amoxicillin for at opnå effekt mod mastitispatogener og forårsagede, at kun MIC af målpatogener over for amoxicillin blev kraftigt reduceret.

Farmakokinetiske undersøgelser med det færdige lægemiddel viste individuelle koncentrationer af amoxicillin i mælk over MIC₉₀ (2 µg/ml) for *Staphylococcus aureus* indtil 12 timer efter den sidste infusion. For *Escherichia coli* MIC₉₀ (16 µg/ml) lå de individuelle mælkeniveauer i amoxicillin over MIC₉₀ i den periode, som dækker de første 2 infusioner. Efter den tredje infusion var MIC₉₀ for *Escherichia coli* godt dækket i 10 timer, og niveauet var delvis acceptabelt ved 12 timer. Efter 24 timer var niveauet for lavt sammenlignet med MIC₉₀.

To kliniske undersøgelser er fremlagt for Synulox Lactating Cow og relaterede navne:

- Virkningen af lægemidlet til behandling af klinisk mastitis hos diegivende malkekøer blev sammenlignet med et andet veterinærlægemiddel, som er godkendt i Det Forenede Kongerige. Sammenligningslægemidlet var godkendt til de samme indikationer (stafylokokker, streptokokker, *Escherichia coli*), men har en anden sammensætning (penethamat, dihydrostreptomycin, framycetin og prednisolon) og et andet administrationsinterval (24 timer for sammenligningslægemidlet i stedet for 12 timer for Synulox Lactating Cow). Der blev ikke påvist nogen statistisk klinisk og bakteriologisk forskel mellem de to lægemidler. Synulox Lactating Cow var ikke ringere end sammenligningsproduktet. Det blev imidlertid bemærket, at den selvhelbredende effekt ikke var taget i betragtning med hensyn til *Escherichia coli*-tilfældene.
- I en anden undersøgelse blev virkningen af Synulox Lactating Cow til behandling af klinisk mastitis hos diegivende malkekøer sammenlignet med et andet veterinærlægemiddel, som er godkendt i Frankrig. Sammenligningslægemidlet havde en anden sammensætning (kombination af cloxacillin og ampicillin). Synulox Lactating Cow var ikke ringere end sammenligningslægemidlet klinisk og bakteriologisk set, hvad angår virkningen mod *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* og gramnegative bakterier.

Synulox Lactating Cow viste sig at være effektivt med hensyn til de vigtigste mastitispatogener: stafylokokker, streptokokker og *Escherichia coli*. Den selvhelbredende virkning med hensyn til *Escherichia coli*-infektionerne blev imidlertid ikke taget i betragtning.

Gennemgang af litteratur om klinisk signifikante mastitispatogeners aktuelle resistensniveau over for amoxycillin/clavulansyre viser, at resistensen er lav.

Den samlede gennemgang tyder på, at der i løbet af de seks år, som dataene fra Holland dækker, ikke er tegn på signifikante eller konsekvente stigninger i MIC-niveauer for amoxycillin/clavulansyre og cefalosporiner.

Der er kun ringe evidens for en ægte stigning i resistens over for amoxycillin/clavulansyre hos *E.coli* ved mastitis, som er isoleret i et antal europæiske lande. De identificerede isolater af ESBL-bærende stammer, primært fra mastitispatogener, ser ikke ud til at stige med en hastighed, som giver anledning til alvorlig bekymring.

Med hensyn til risiko for folkesundheden er mave-tarmbakterier ikke signifikant eksponeret for antimikrober efter denne intramammære administration, og mælken er (næsten altid) pasteuriseret, før den indtages af mennesker. Derfor er risikoen for menneskers helbred på grund af potentielle resistente patogener efter intramammær behandling langt lavere end den, som ville opstå efter systemisk brug.

På trods af konklusionerne vedrørende virkningen af prednisolon blev kombinationen bedømt som effektiv mod de anførte patogener. Med hensyn til virkningen mod *Escherichia coli* anerkendes det, at lægemidlet måske ikke er indiceret i tilfælde af selvhelbredelse.

CVMP vedtog således følgende indikationer for lægemidlet:

"Til brug ved kliniske tilfælde af mastitis, herunder tilfælde forbundet med infektioner med følgende patogener:

Stafylokokker (herunder β -lactamase-producerende stammer)

*Streptokokker (herunder *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* og *S. uberis*)*

Escherichia coli (herunder β -lactamase-producerende stammer)"

Da det generelt anbefales i første omgang at behandle klinisk mastitis med et smalspektret antimikrobielt middel og, hvor det er muligt, efter bakteriologisk diagnose, blev det foreslået at medtage anbefalinger om forsigtig brug i produktresuméet.

Derfor var CVMP af den opfattelse, at anbefalingerne om forsigtig brug i produktresuméet under pkt. 4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen, bør ændres som følger:

"Lægemidlet bør kun anvendes til behandling af klinisk mastitis. Anvendelse af lægemidlet bør baseres på lokal (regional, gårdniveau) epidemiologisk information om målbakteriernes modtagelighed og tage hensyn til officielle og lokale antimikrobielle politikker. Anvendelsen af lægemidlet skal primært baseres på følsomhedstest. Undgå at anvende lægemidlet hos bestande, hvor der ikke er isoleret β -lactamase-producerende stafylokokstammer. Dyr læger bør om muligt søge at anvende smalspektret antibiotika. Ukorrekt brug af lægemidlet kan øge forekomsten af bakterier, som er resistente over for β -lactam-antibiotika, og kan mindske effekten af behandling med β -lactam-antibiotika på grund af potentialet for krydsresistens."

Med hensyn til muligheden for kombinationsbehandling med Synulox RTU er der ikke fremlagt data, som understøtter denne anbefaling. Derfor blev forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at slette en sådan anbefaling fra produktresuméet accepteret af CVMP.

Merværdi af at tilføje prednisolon til kombinationen

Det aktuelle produktresumé angiver, at prednisolon har en antiinflammatorisk virkning, som hjælper med at reducere den potentielt destruktive hævelse og inflammation, som er forbundet med mastitis, uden at påvirke de hvide blodlegemes respons på infektionen. En farmakokinetisk undersøgelse har påvist, at prednisolon ikke har en forlænget opholdstid i mælken/yveret (cirka 8-10 timer efter infusion var niveauet af prednisolon mindre end 1 µg/ml).

Der er fremlagt eksperimentelle undersøgelser, som understøtter denne udtalelse.

Ved et tilfælde af *Streptococcus uberis* reducerede en enkelt administration af lægemidlet yverets hævelse med 4 og 6 timer efter behandlingen, men der blev ikke set nogen signifikant virkning på cellereaktionen.

Prednisolon administreret før *Escherichia coli* endotoxin-eksponering kan reducere områdets størrelse på nogle tidspunkter inden for 8 timer.

I en *Staphylococcus aureus*-eksponering sås en reduktion af induration, hævelse af yveret og inflammation på nogle tidspunkter efter administration af lægemidlet. Den gennemsnitlige differentialtælling af hvide blodlegemer var ikke signifikant anderledes på tidspunktet for prøvetagning efter behandlingen. Det tydede på, at de lave niveauer af prednisolon ikke påvirker blodcelletallet markant.

Mens disse eksperimentelle undersøgelser viste en positiv effekt af prednisolon på yverinflammation på nogle tidspunkter efter behandling, var der statistiske mangler (et lille antal køer inkluderet, ingen grupperede, statistiske analyser af datasæt), hvilket betød, at der ikke kunne drages konklusioner om signifikansen af de observerede virkninger.

På basis af de to kliniske forsøg, som er beskrevet ovenfor, var det ikke muligt at drage en konklusion om merværdien af prednisolon, da der ikke var nogen sammenligning med et lægemiddel, som inkluderede amoxicillin/clavulansyre uden prednisolon.

Selvom der er påvist klinisk og bakteriologisk helbredelse med formuleringen, var CVMP derfor af den opfattelse, at indehaverne af markedsføringstilladelsen ikke havde påvist virkningen af prednisolon i kombinationen.

Fordelen ved prednisolon betragtes som indirekte og forventes at være kortvarig. Intramammær administration af prednisolon ser ikke ud til at påvirke neutrofilers funktion. Der blev ikke observeret immunmodulerende virkninger af prednisolon.

Tolerancen over for produktformuleringen var acceptabel.

Som konklusion kunne indehaverne af markedsføringstilladelsen ikke påvise prednisolons virkning, når den var inkluderet i kombinationen. Derfor er det stadig tvivlsomt, om prednisolon har en positiv, klinisk antiinflammatorisk virkning. Tilstedeværelse af prednisolon i lægemidlet udgør imidlertid ingen risiko for dyret eller for den offentlige sundhed.

CVMP var således af den opfattelse, at da merværdien af prednisolon i lægemidlet ikke var påvist, skulle følgende sætning i produktresuméet under pkt. 5. Farmakologiske oplysninger: "*Prednisolon er et glucokortikoid med antiinflammatoriske egenskaber. Efter intramammær infusion kan prednisolon medføre reduktion af lokale tegn på inflammation (hævelse og efterfølgende størrelse af det inficerede område)*" erstattes med "*Prednisolon er et antiinflammatorisk kortikosteroid.*"

Harmonisering af dosering

Doseringen er understøttet af to kliniske undersøgelser gennemført i Det Forende Kongerige og Frankrig (se ovenfor).

Indholdet af en sprøjte skal infunderes i hvert af de angrebne områder via pattekanalen umiddelbart efter malkning med 12 timers intervaller ved tre malkninger i træk.

Det er imidlertid anerkendt, at det ved tilfælde af infektioner forårsaget af *Staphylococcus aureus* kan være nødvendigt med antibakteriel behandling i længere tid.

I betragtning af at der ikke er fremlagt nogen produktspecifikke data, som understøtter virkningen af længere tids behandling, er følgende anbefaling tilføjet produktresuméet under pkt. 4.9 Dosering og indgivelsesvej:

"Ved tilfælde af infektioner forårsaget af Staphylococcus aureus kan det være nødvendigt med antibakteriel behandling i længere tid. Derfor skal den samlede behandlingstid være efter dyrlægens skøn, men længe nok til at sikre, at den intramammære infektion er forsvundet fuldstændigt."

En længere behandlingsvarighed vil ikke påvirke de anbefalede tilbageholdelsesperioder for kød og mælk.

Harmonisering af tilbageholdelsesperioderne

Kød og indmad:

Tilbageholdelsesperioden blev understøttet af en restkoncentrationsundersøgelse, hvor 20 køer fik en infusion med en injektion pr. område med Synulox Lactating Cow i alle yverets fire områder med 12 timers intervaller efter tre malkninger i træk. Dyrene blev slagtet 12, 24, 36, 48 og 72 timer efter den sidste behandling. Vævsprøver blev analyseret for amoxicillin, clavulansyre og prednisolon med den validerede HPLC-metode. Rester af amoxicillin var den begrænsende faktor i lever og nyre. Mens en tilbageholdelsesperiode på 3 dage kunne have været udledt af datasættet, anbefalede indehaverne af markedsføringstilladelsen en tilbageholdelsesperiode på 7 dage. Tilbageholdelsesperioden, som er længere end nødvendig, giver en sikkerhedsmargin, som dækker eventuelle betænkeligheder i forbindelse med tilfælde af forlænget behandlingsvarighed.

Mælk:

Tilbageholdelsesperioden for mælk blev understøttet af to restkoncentrationsundersøgelser. I den første undersøgelse med 8 diegivende malkekøer var amoxicillin det begrænsende aktive stof, der bestemte tilbageholdelsesperioden, som i henhold til disse data skulle være 7 malkninger (84 timer).

I den anden undersøgelse blev 20 raske, diegivende malkekøer behandlet 3 gange intramammært med testlægemidlet i doser på 1 sprøjte infunderet i hvert område via pattekanalen umiddelbart efter malkningen ved 3 malkninger i træk. Der blev taget mælkeprøver af alle dyr umiddelbart før indgivelse af testlægemidlet og derefter i 16 efterfølgende malkninger med start 12 timer efter den sidste behandling. Analytiske bestemmelser af restmarkører blev gennemført med væskechromatografi med høj kapacitet. Amoxicillin var det begrænsende aktive stof ved bedømmelse af tilbageholdelsesperioden i mælk. Værdierne lå under de maksimale restgrænser fra den femte malkning, og halveringstiden blev bedømt til at ligge under 12 timer.

Ved at anvende de mest konservative beregningsmetoder for tiden til sikker koncentration og inkludere den femte malkning i beregningerne blev der beregnet en tilbageholdelsesperiode på 6,1 malkninger eller 73,4 timer, hvilket afrundes til 7 malkninger eller 84 timer.

Baseret på det værst tænkelige scenarie, hvor alle områder blev behandlet i henhold til den anbefalede dosering, blev den af indehaverne af markedsføringstilladelsen anførte tilbageholdelsestid på 84 timer eller 7 malkninger betragtet som acceptabel. Da der ikke er observeret nogen bioakkumulering i mælk, ville en længere behandlingsvarighed ikke påvirke tilbageholdelsesperioden.

Som konklusion understøtter restkoncentrationsdataene tilbageholdelsesperioden på 84 timer for mælk og 7 dage for kød og indmad.

3. Risk/benefit-vurdering

Synulox Lactating Cow og relaterede navne er en lys cremefarvet/brungul oliesuspension, der indeholder clavulansyre, amoxicillin, og prednisolon i en base, som er designet til at opløses hurtigt i mælk. Det findes i intramammære engangssprøjter med 50 mg clavulansyre som kaliumclavulanat, 200 mg amoxicillin som amoxicillintrihydrat, og 10 mg prednisolon i 3 g suspension.

Lægemidlet er formuleret til behandling af klinisk bovin mastitis hos diegivende køer.

Lægemidlet er effektivt med hensyn til de påståede indikationer, behandling af klinisk bovin mastitis hos diegivende køer, herunder tilfælde med infektioner forbundet med følgende patogener:

- Stafylokokker (herunder β -lactamase-producerende stammer)
- Streptokokker (herunder *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* og *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (herunder β -lactamase-producerende stammer)

En gennemgang af mastitispatogenernes modtagelighed for amoxicillin-clavulansyre tyder på, at de vigtigste bakterielle årsager til bovin mastitis stadig er modtagelige for clavulanforstærket amoxicillin.

Med hensyn til risiko for folkesundheden er mave-tarmbakterier ikke signifikant eksponeret for antimikrober efter denne intramammære administration, og mælken er (næsten altid) pasteuriseret, før den indtages af mennesker. Derfor er risikoen for menneskers helbred på grund af potentielle resistente patogener efter intramammær behandling langt lavere end den, som ville opstå efter systemisk brug.

Med hensyn til risikoen ved prednisolon er tolerancen over for produktformuleringen acceptabel. Intramammær administration af prednisolon ser ikke ud til at påvirke neutrofilers funktion. Der blev ikke observeret immunmodulerende virkninger af prednisolon.

Mens den kliniske merværdi af prednisolon i Synulox Lactating Cow er tvivlsom, er der ikke i kliniske undersøgelser og lægemiddellovervågning identificeret nogen risiko ved brug af prednisolon.

Tilbageholdelsesperioden på 84 timer for mælk og 7 dage for kød og indmad er tilstrækkeligt begrundet.

Der er givet relevante anbefalinger for forsigtig anvendelse af lægemidlet.

Da lægemidlet har vist sig at være effektivt ved den indikation, der ansøges om, og da kliniske undersøgelser og lægemiddellovervågning ikke har påvist nogen risiko ved brugen, anses risk/benefit-forholdet for at være positivt.

Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP tog højde for indbringelsesprocedurens primære anvendelsesområde vedrørende virkningen af lægemidlet til behandling af bovin mastitis hos diegivende malkekøer og den merværdi, prednisolon giver lægemidlet;
- CVMP vurderede produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaverne af markedsføringstilladelsen havde foreslået, og tog alle de samlede indsendte data i betragtning;

konkluderede CVMP, at det overordnede risk/benefit-forhold for dette lægemiddel er positivt under hensyntagen til de anbefalede ændringer i produktinformationen. Derfor anbefalede CVMP ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Synulox Lactating Cow og relaterede navne (se *bilag I*).

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Produktnavn (Udfyldes nationalt)

Intramammær suspension til diegivende kvæg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktive stoffer:

1 sprøjte (3 g) indeholder:

Amoxicillintrihydrat svarende til amoxicillin 200 mg

Kaliumclavulanat svarende til clavulansyre 50 mg

Prednisolon 10 mg

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Intramammær suspension.

Svagt gul/brungul olieagtig suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg (diegivende køer).

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til anvendelse ved kliniske tilfælde af mastitis inklusive tilfælde, der er associeret med infektioner med følgende patogener:

Staphylococci (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

Streptococci (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* og *S. uberis*)

Escherichia coli (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes til dyr med kendt overfølsomhed over for β -lactam-antibiotika.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Må ikke anvendes i tilfælde associeret med *Pseudomonas*.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Aftør pattens spids med et passende desinfektionsmiddel før behandling.

Anbefalinger for forsvarlig anvendelse

Produktet må kun anvendes til behandling af klinisk mastitis.

Anvendelse af produktet bør baseres på lokale (regionale, på besætningsniveau) epidemiologisk information angående følsomhed for den pågældende bakterie og tages højde for officielle og lokale antimikrobielle retningslinier.

Anvendelsen af produktet bør fortrinsvis baseres på følsomhedstests.

Undgå anvendelsen af produktet i besætninger, hvor der ikke er isoleret β -lactamaseproducerende stammer af *Staphylococci*. Dyr læger skal tilstræbe at anvende smalspektrede antibiotika, hvor det er muligt.

Uhensigtsmæssig anvendelse af produktet kan øge forekomsten af bakterier, der er resistente over for β -lactam-antibiotika og kan reducere virkningen af behandlingen med β -lactam-antibiotika på grund af muligheden for krydsresistens.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Penicilliner og cephalosporiner kan medføre overfølsomhed (allergi) efter injektion, inhalation, indtagelse eller ved hudkontakt. Overfølsomhed over for penicilliner kan medføre krydsreaktioner over for cephalosporiner og omvendt. Allergiske reaktioner over for disse substanser kan lejlighedsvis være alvorlige.

Håndter ikke dette lægemiddel, hvis du ved, at du er overfølsom, eller hvis du er blevet frarådet at arbejde med sådanne præparater.

Håndter dette lægemiddel med stor forsigtighed og under iagttagelse af alle fornødne forholdsregler for at undgå eksponering.

Hvis du udvikler symptomer efter kontakt med dette lægemiddel, så som hududslæt, skal du søge lægehjælp og vise lægen denne advarsel. Hævelse af ansigt, læber eller øjne eller vejrtrækningsbesvær er meget alvorlige symptomer, der kræver omgående lægehjælp.

Vask hænderne efter brug.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Ingen kendte.

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Ingen særlige forholdsregler.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Før infusionen udføres, skal pattespidsen renses og desinficeres.

Indholdet af en sprøjte skal infunderes i hver af de berørte patter via pattekanalen umiddelbart efter malkning med 12 timers interval i 3 på hinanden følgende malkninger.

I tilfælde af infektioner forårsaget af *Staphylococcus aureus*, kan en længerevarende antibakteriel behandlingscyklus være påkrævet. Den totale behandlingsvarighed vil være dyrlægens skøn, men skal være lang nok til at sikre fuldstændig ophævelse af den intramammære infektion.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Der kan ikke forventes bivirkninger ved en utilsigtet overdosis.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning: 7 dage

Mælk: 84 timer. For køer, der malkes 2 gange dagligt, må mælk bestemt til menneskeføde først udtages ved 7. malkning efter sidste behandling. Hvor andre malkningsrutiner følges, må mælk

bestemt til menneskeføde først tages efter samme periode fra sidste behandling (f.eks. ved malkning 3 gange dagligt kan mælk bestemt til menneskeføde udtages ved 11. malkning).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Amoxicillin er et bredspektret baktericid β -lactam-antibiotikum. Clavulansyre inaktiverer β -lactamaser. Denne kombination er effektiv mod β -lactamaseproducerende organismer.

Prednisolon er et antiinflammatorisk kortikosteroid.

In-vitro er kombinationen af clavulansyre og amoxicillin virksom over for et bredt spektrum af klinisk vigtige bakterier inklusive følgende mikroorganismer, der almindeligvis er associeret med bovin mastitis:

Staphylococci (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

Streptococci (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* og *S. uberis*)

Arcanobacteria (inklusive *A. pyogenes*)

Escherichia coli (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Calciumnatriumaluminiumsilicat (tørret)

Mineralsk olie (formel A)

Formul A:

Emulgerende voks

Hvid blød paraffin

Tynd paraffinolie

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C

Opbevares tørt.

6.5 Den indre emballagens art og indhold

Sprøjter af lavdensitetspolyethylen pakket i æsker indeholdende 3, 12, 24 eller 300 sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldes nationalt

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldes nationalt

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Produktnavn (Udfyldes nationalt)

Intramammær suspension til diegivende kvæg

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 sprøjte (3 g) indeholder:

Aktive indholdsstoffer:

Amoxicillintrihydrat (svarende til amoxicillin)	200 mg
Kaliumclavulanat (svarende til clavulansyre)	50 mg
Prednisolon	10 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Intramammær suspension

4. PAKNINGSSTØRRELSE

3 sprøjter

12 sprøjter

24 sprøjter

300 sprøjter

5. DYREARTER

Kvæg (diegivende køer).

6. INDIKATION(ER)

Til anvendelse ved kliniske tilfælde af mastitis inklusive tilfælde, der er associeret med infektioner med følgende patogener:

Staphylococci (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

Streptococci (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* og *S. uberis*)

Escherichia coli (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intramammær anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Tilbageholdelsestid:

Slagtning: 7 dage

Mælk: 84 timer. For køer, der malkes 2 gange dagligt, må mælk bestemt til menneskeføde først udtages ved 7. malkning efter sidste behandling. Hvor andre malkerutiner følges, må mælk bestemt til menneskeføde først tages efter samme periode fra sidste behandling (f.eks. ved malkning 3 gange dagligt kan mælk bestemt til menneskeføde udtages ved 11. malkning).

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Produktet må kun anvendes til behandling af klinisk mastitis.

Anvendelsen af produktet skal fortrinsvis baseres på følsomhedstest.

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25°C.

Opbevares tørt.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Kun til dyr - må kun udleveres efter veterinærrecept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)
--

Udfyldes nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Polyethylen-sprøjte****1. VETERINÆR/LÆGEMIDLETS NAVN***Produktnavn (Udfyldes nationalt)*

Intramammær suspension til diegivende køer

2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)

Amoxicillin 200 mg

Clavulansyre 50 mg

Prednisolon 10 mg

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (3 g)

4. INDGIVELSESVej(E)

Intramammær anvendelse

5. TILBAGEHOLDELSESTID

Tilbageholdelsestid:

Slagtning: 7 dage

Mælk: 84 timer

6. BATCHNUMMER

Lot

7. UDLØBSDATO

EXP

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Kun til dyr.

INDLÆGSSEDDEL

Produktnavn (Udfyldes nationalt)
Intramammær suspension til diegivende kvæg

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen :

Udfyldes nationalt

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Produktnavn (Udfyldes nationalt)
Intramammær suspension til diegivende kvæg

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSTOFFER

Aktive indholdsstoffer:

1 sprøjte (3 g) indeholder:

Amoxicillintrihydrat (svarende til amoxicillin)	200 mg
Kaliumclavulanat (svarende til clavulansyre)	50 mg
Prednisolon	10 mg

4. INDIKATIONER

Til anvendelse ved kliniske tilfælde af mastitis inklusive tilfælde, der er associeret med infektioner med følgende patogener:

Staphylococci (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

Streptococci (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* og *S. uberis*)

Escherichia coli (inklusive β -lactamaseproducerende stammer)

5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes til dyr med kendt overfølsomhed over for β -lactam-antibiotika.

6. BIVIRKNINGER

Ingen kendte.

Hvis du bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes du kontakte din dyrlæge.

7. DYREARTER

Kvæg (diegivende køer)

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Indholdet af en sprøjte skal infunderes i hver af de berørte pletter via pattekanalen umiddelbart efter malkning med 12 timers interval i 3 på hinanden følgende malkninger.

I tilfælde af infektioner forårsaget af *Staphylococcus aureus*, kan en længerevarende antibakteriel behandlingscyklus være påkrævet. Den totale behandlingsvarighed vil være dyrlægens skøn, men skal være lang nok til at sikre fuldstændig ophævelse af den intramammære infektion.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Før infusionen udføres, skal pattens spids renses og desinficeres.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Slagtning: 7 dage.

Mælk: 84 timer, dvs. 7 malkninger ved malkning 2 gange dagligt eller 11 malkninger ved malkning 3 gange dagligt.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares tørt.

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten efter "EXP".

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Anbefalinger for forsvarlig anvendelse

Produktet må kun anvendes til behandling af klinisk mastitis.

Anvendelse af produktet bør baseres på lokale (regionale, på besætningsniveau) epidemiologisk information angående følsomhed for den pågældende bakterie og tage højde for officielle og lokale antimikrobielle retningslinier.

Anvendelsen af produktet bør fortrinsvis baseres på følsomhedstests.

Undgå anvendelsen af produktet i besætninger, hvor der ikke er isoleret β -lactamaseproducerende stammer af *Staphylococci*. Dyrlæger skal tilstræbe at anvende smalspektrede antibiotika, hvor det er muligt.

Uhensigtsmæssig anvendelse af produktet kan øge forekomsten af bakterier, der er resistente over for β -lactam-antibiotika og kan reducere virkningen af behandlingen med β -lactam-antibiotika på grund af muligheden for krydsresistens.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyret

Penicilliner og cephalosporiner kan medføre overfølsomhed (allergi) efter injektion, inhalation, indtagelse eller ved hudkontakt. Overfølsomhed over for penicilliner kan medføre krydsreaktioner over for cephalosporiner og omvendt. Allergiske reaktioner over for disse substanser kan lejlighedsvis være alvorlige.

Håndter ikke dette lægemiddel, hvis du ved, at du er overfølsom, eller hvis du er blevet frarådet at arbejde med sådanne præparater.

Håndter dette lægemiddel med stor forsigtighed og under iagttagelse af alle fornødne forholdsregler for at undgå eksponering.

Hvis du udvikler symptomer efter kontakt med dette lægemiddel, så som hududslæt, skal du søge lægehjælp og vise lægen denne advarsel. Hævelse af ansigt, læber eller øjne eller vejrtrækningsbesvær er meget alvorlige symptomer, der kræver omgående lægehjælp.

Vask hænderne efter brug.

**13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

Ikke anvendte veterinære lægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

14. DATO FOR SENESTE REVISION AF INDLÆGGSSEDLEN

Udfyldes nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Udfyldes nationalt