

Anhang I

**Liste der Produktbezeichnungen, Darreichungsform, Stärke
des Tierarzneimittels, Tierart, Wartezeit, Zulassungsinhaber
im Mitgliedsstaat**

Mitglieds- land EU/EEA	Zulassungsinhaber	Produktbezeich- nung	INN-Code	Stärke	Darreichungs- form	Tierart	Wartezeit (essbare Gewebe und Milch)
Österreich	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Österreich	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	essbare Gewebe: 7 Tage Milch: 48 Stunden
Bulgarien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch 60 Stunden In Kombination mit SYNULOX RTU: Fleisch: 42 Tage Milch 60 Stunden
Zypern	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Griechenland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	essbare Gewebe: 4 Tage Milch: 72 Hours
Tschechi- sche Republik	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Animal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Tschechische Republik	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch: 84 Stunden (7 Gemelke)

Mitglieds- land EU/EEA	Zulassungsinhaber	Produktbezeich- nung	INN-Code	Stärke	Darreichungs- form	Tierart	Wartezeit (essbare Gewebe und Milch)
Frankreich	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Frankreich	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch: 2 Tage
Griechen- land	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Griechenland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 3 Tage Milch: 72 Stunden
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	– intramammäre Suspension	Rind	essbare Gewebe 4 Tage Milch: 60 Stunden

Mitglieds- land EU/EEA	Zulassungsinhaber	Produktbezeich- nung	INN-Code	Stärke	Darreichungs- form	Tierart	Wartezeit (essbare Gewebe und Milch)
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	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch und Organe: 7 Tage Milch: 60 Stunden Fleisch: 7 Tage Milch (Kühe, die 2mal täglich gemolken werden) 60 Stunden z.B.: 5-tes Gemelk) nach der letzten Behandlung. Wenn ein anderer Melkrhythmus besteht, darf für den menschlichen Verzehr nur nach dem selben Zeitabstand (z.B. bei täglich 3maligem Melken, das 8-te Gemelk) die Milch verwendet werden. In Kombination mit SYNULOX RTU: Fleisch: 42 Tage Milch: 80 Stunden
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	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 4 Tage Milch: 108 Stunden

Mitglieds- land EU/EEA	Zulassungsinhaber	Produktbezeich- nung	INN-Code	Stärke	Darreichungs- form	Tierart	Wartezeit (essbare Gewebe und Milch)
Letland	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch (Kühe, die 2mal täglich gemolken werden): 60 Stunden z.B.: 5-tes Gemelk) nach der letzten Behandlung. Wenn ein anderer Melkrhythmus besteht, darf für den menschlichen Verzehr nur nach dem selben Zeitabstand (z.B. bei täglich 3maligem Melken, das 8-te Gemelk) die Milch verwendet werden. In Kombination mit SYNULOX RTU: Fleisch: 42 Tage Milch: 60 Stunden
Litauen	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch: 60 Stunden In Kombination mit SYNULOX RTU: Fleisch: 42 Tage Milch: 60 Stunden

Mitglieds- land EU/EEA	Zulassungsinhaber	Produktbezeich- nung	INN-Code	Stärke	Darreichungs- form	Tierart	Wartezeit (essbare Gewebe und Milch)
Norwegen	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnland	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre emulsion	Rind	Fleisch: 6 days Milch: 5 days
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polen	SYNULOX 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	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch und Organe: 4 Tage Milch: 60 Stunden
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	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch und Organe: 14 Tage Milch: 2 Tage
Rumänien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	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	– intramammäre Suspension	Rind	Meat and offal: 7 days Milk: 60 hours In combination with SYNULOX RTU: Meat: 42 days. Milk: 14 days.

Mitglieds- land EU/EEA	Zulassungsinhaber	Produktbezeich- nung	INN-Code	Stärke	Darreichungs- form	Tierart	Wartezeit (essbare Gewebe und Milch)
Slowakei	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slowakei	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch: 84 Stunden (7- tes Gemelk)
Slovenien	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxemburg	SYNULOX LC intramamarna suspenzija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch und Organe: 7 Tage Milch: 60 Stunden
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	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch: 60 Stunden oder 5-tes Gemelk
Niederlande	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Niederlande	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch: 4 Tage

Mitglieds- land EU/EEA	Zulassungsinhaber	Produktbezeich- nung	INN-Code	Stärke	Darreichungs- form	Tierart	Wartezeit (essbare Gewebe und Milch)
Großbritan- nien	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	– intramammäre Suspension	Rind	Fleisch: 7 Tage Milch (Kühe, die 2mal täglich gemolken werden): 60 Stunden (z.B.: 5-tes Gemelk) nach der letzten Behandlung. Wenn ein anderer Melkrhythmus besteht, darf für den menschlichen Verzehr nur nach dem selben Zeitabstand (z.B. bei täglich 3maligem Melken, das 8-te Gemelk) die Milch verwendet werden. In Kombination mit SYNULOX RTU: Fleisch: 42 Tage Milch: 60 Stunden

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Synulox Lactating Cow und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Synulox Lactating Cow (Synulox LC) und zugehörige Bezeichnungen ist eine blass cremefarbene/lederfarbene ölige Suspension, die Amoxicillin, Clavulansäure und Prednisolon in einer Basis enthält, die für eine rasche Dispergierung in Milch ausgelegt ist. Das Arzneimittel wird in Einweg-Euterinjektoren bereitgestellt, die 200 mg Amoxicillin als Amoxicillintrihydrat, 50 mg Clavulansäure als Kaliumclavulanat und 10 mg Prednisolon in 3 g Suspension enthalten.

Das Arzneimittel ist zur Behandlung von klinischer Rindermastitis bei laktierenden Kühen bestimmt, einschließlich Fällen von Infektionen mit folgenden Erregern:

- Staphylokokken (einschließlich β -Lactamase-produzierenden Stämmen);
- Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (einschließlich β -Lactamase-produzierenden Stämmen);

Aufgrund der uneinheitlichen nationalen Entscheidungen durch die Mitgliedstaaten hinsichtlich der Zulassung von Synulox Lactating Cows und zugehörige Bezeichnungen und der Unterschiede zwischen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) des Arzneimittels in Abhängigkeit von der Zulassung in den Mitgliedstaaten wurde die Angelegenheit am 26. März 2010 von Belgien und Dänemark für ein Verfahren nach Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EC an den CVMP verwiesen.

Der Grund für die uneinheitlichen nationalen Entscheidungen bezüglich der Zulassung der Arzneimittel war im Wesentlichen die Rechtfertigung der Kombination von Amoxicillin/Clavulansäure/Prednisolon für die Behandlung der Rindermastitis.

Der CVMP wurde gebeten, sich zu folgenden speziellen Punkten zu äußern:

1. Beurteilung, ob die Wirksamkeit von Synulox Lactating Cow und zugehörige Bezeichnungen bei Rindermastitis bei laktierenden Kühen nachgewiesen wurde,
2. Sofern die Wirksamkeit bestätigt ist, Beurteilung, ob die Wirksamkeit der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure/Prednisolon höher ist als bei der Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure allein,
3. Überlegung, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Arzneimittel positiv ist, und, wenn nicht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufgrund der Sicherheit oder Wirksamkeit (i) geändert, (ii) widerrufen oder (iii) ausgesetzt werden sollten.

Die größten Abweichungen bei den bestehenden Zusammenfassungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen bezogen sich auf die Abschnitte:

- Anwendungsgebiete;
- Dosierung;
- Wartezeiten.

2. Diskussion der verfügbaren Daten

Wirksamkeit gegen die Zielerreger

Die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure besitzt eine antimikrobielle Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Erregern, einschließlich β -Lactamase-Bildnern. Gemäß den bereitgestellten pharmakodynamischen Daten sind die angegebenen Erreger empfindlich für die Kombination Clavulansäure/Amoxicillin. Aufgrund früherer und neuerer Daten kann die Inzidenz von β -Lactamase-bildenden Erregern, d. h. *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*, aus Fällen von Rindermastitis in einigen Regionen als hoch angesehen werden.

Es wurde die minimale Hemmkonzentration (MHK) einer Reihe verschiedener Mastitiserreger aus verschiedenen EU-Mitgliedstaaten und somit aus einer Vielzahl von Zuchtbedingungen überprüft. Insgesamt war die In-vitro-Empfindlichkeit der meisten Mastitiserreger sehr hoch. Clavulansäure ist im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen Mastitiserreger eine wertvolle Ergänzung zu Amoxicillin und bewirkte eine erhebliche Verringerung der MHK für die Zielerreger gegenüber Amoxicillin allein.

Pharmakokinetische Studien, die mit dem Fertigarzneimittel durchgeführt wurden, ergaben für *Staphylococcus aureus* bis 12 Stunden nach der letzten Infusion individuelle Konzentrationen von Amoxicillin in Milch über der MHK_{90} (2 $\mu\text{g/ml}$). Für die MHK_{90} für *Escherichia coli* (16 $\mu\text{g/ml}$) lagen die individuellen Amoxicillin-Konzentrationen in Milch über der MHK_{90} für den Zeitraum, der die ersten beiden Infusionen abdeckt. Nach der dritten Infusion wurde die MHK_{90} für *Escherichia coli* 10 Stunden lang gut abgedeckt und nach 12 Stunden waren die Konzentrationen teilweise akzeptabel. Nach 24 Stunden waren die Konzentrationen im Vergleich mit der MHK_{90} zu niedrig.

Für Synulox Lactating Cow und zugehörige Bezeichnungen wurden zwei klinische Studien vorgelegt:

- Die Wirksamkeit des Arzneimittels zur Behandlung von klinischer Mastitis bei laktierenden Milchkühen wurde mit einem anderen Tierarzneimittel verglichen, das im Vereinigten Königreich zugelassen ist. Das Vergleichspräparat war für ähnliche Anwendungsgebiete zugelassen (Staphylokokken, Streptokokken, *Escherichia coli*), hat jedoch eine andere Zusammensetzung (Penethamat, Dihydrostreptomycin, Framycetin und Prednisolon) und eine abweichende Anwendungshäufigkeit (alle 24 Stunden für das Vergleichspräparat statt alle 12 Stunden für Synulox Lactating Cow). Zwischen den beiden Präparaten fand sich klinisch und bakteriologisch kein statistisch signifikanter Unterschied. Synulox Lactating Cow war dem Vergleichspräparat nicht unterlegen. Jedoch wurde festgestellt, dass bei den Fällen von *Escherichia coli* der Selbstheilungseffekt nicht berücksichtigt wurde.
- In einer anderen Studie wurde die Wirksamkeit von Synulox Lactating Cow bei der Behandlung von klinischer Mastitis bei laktierenden Milchkühen mit einem anderen, in Frankreich zugelassenen Arzneimittel verglichen. Das Vergleichspräparat hatte eine andere Zusammensetzung (Cloxacillin-Ampicillin-Kombination). Synulox Lactating Cow war dem Vergleichspräparat hinsichtlich der klinischen und bakteriologischen Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* und Gram-negative Bakterien nicht unterlegen.

Synulox Lactating Cow erwies sich als wirksam gegen die hauptsächlichen Mastitiserreger: Staphylokokken, Streptokokken und *Escherichia coli*. Allerdings wurde der Selbstheilungseffekt für die Infektionen mit *Escherichia coli* nicht berücksichtigt.

Die Literaturschau zum aktuellen Stand der Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure bei klinisch signifikanten Mastitiserregern deutet darauf hin, dass die Resistenz gering bleibt.

Die Gesamtauswertung lässt vermuten, dass über die sechs Jahre, die durch die Daten aus den Niederlanden abgedeckt sind, kein Hinweis auf signifikante und konsistente Erhöhungen der MHK-Werte von Amoxicillin/Clavulansäure und Cephalosporinen vorlag.

Es gibt kaum Hinweise auf eine wirkliche Erhöhung der Amoxicillin/Clavulansäure-Resistenz bei den Mastitis auslösenden E.-coli-Bakterien, die in einer Reihe von europäischen Ländern isoliert wurden. Die identifizierten ESBL-produzierenden Stämme, insbesondere aus Mastitis-Erregern, nehmen offenbar nicht mit einer besorgniserregenden Häufigkeit zu.

Im Hinblick auf das Risiko für die öffentliche Gesundheit werden gastrointestinale Bakterien dem antimikrobiellen Mittel nach dieser intramammären Anwendung nicht nennenswert ausgesetzt, und Milch wird vor dem Verzehr durch den Menschen (fast immer) pasteurisiert, so dass das Risiko für die menschliche Gesundheit durch potenziell resistente Erreger nach intramammärer Behandlung weit geringer ist als es nach systemischer Anwendung wäre.

Ungeachtet der Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von Prednisolon wurde die Kombination als wirksam gegen die beanspruchten Erreger angesehen. Was die Wirksamkeit gegen *Escherichia coli* anbelangt, wird anerkannt, dass das Arzneimittel bei einer Selbstheilung möglicherweise nicht indiziert ist.

Daher einigte sich der CVMP auf folgende Indikationen für das Arzneimittel:

„Zur Anwendung bei klinischen Fällen von Mastitis, einschließlich Fällen von Infektionen mit folgenden Erregern:

Staphylokokken (einschließlich β -Lactamase-produzierenden Stämmen)

*Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*)*

Escherichia coli (einschließlich β -Lactamase-produzierenden Stämmen)“

Da allgemein empfohlen wird, eine klinische Mastitis zunächst mit einem Antibiotikum mit engem Spektrum zu behandeln und möglichst nach bakteriologischer Diagnose, wurde die Aufnahme von Empfehlungen zur umsichtigen Verwendung in die SPC vorgeschlagen.

Folglich schloss der CVMP, dass die Empfehlungen für die umsichtige Anwendung in der SPC in Abschnitt 4.5, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, folgendermaßen geändert werden sollen:

„Das Arzneimittel soll nur zur Behandlung von klinischer Mastitis verwendet werden. Die Verwendung des Arzneimittels sollte auf den lokalen (regionalen, betriebsspezifischen) epidemiologischen Daten über die Empfindlichkeit der Zielbakterien basieren und behördliche und lokale Grundsätze für die Verwendung von antimikrobiellen Mitteln berücksichtigen. Die Verwendung des Arzneimittels sollte möglichst auf Empfindlichkeitstests basieren. In Herden, in denen keine β -Lactamase-produzierenden Staphylokokkenstämme isoliert wurden, ist die Verwendung des Arzneimittels zu vermeiden. Tierärzte sollten möglichst Antibiotika mit engem Spektrum einsetzen. Eine unangemessene Verwendung des Arzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien erhöhen, die gegenüber β -Lactam-Antibiotika resistent sind, und kann die Wirksamkeit der Behandlung mit β -Lactam-Antibiotika wegen der Gefahr von Kreuzreaktionen herabsetzen.“

Was die Möglichkeit einer kombinierten Therapie mit Synulox RTU anbelangt, wurden keine Daten vorgelegt, die diese Empfehlung stützen würden. Daher nahm der CVMP den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, eine solche Empfehlung aus der Produktinformation zu streichen.

Mehrwert von Prednisolon in der Kombination

In der aktuellen SPC ist angegeben, dass Prednisolon eine entzündungshemmende Wirkung besitzt, die hilft, die potenziell schädliche Schwellung und Entzündung im Zusammenhang mit der Mastitis zu lindern, ohne das Ansprechen der Leukozyten auf die Infektion zu beeinträchtigen. Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass Prednisolon keine längere Verweildauer in der Milch/im Euter hat (etwa 8-10 Stunden nach der Infusion lagen die Prednisolonspiegel unter 1 µg/ml).

Zur Stützung dieser Aussage wurden experimentelle Studien vorgelegt.

Bei einer Provokation mit *Streptococcus uberis* reduzierte eine einzige Gabe des Arzneimittels die Euterschwellung 4 und 6 Stunden nach der Behandlung, ohne dass sich eine nennenswerte Wirkung auf die Zellantwort zeigte.

Die Gabe von Prednisolon vor einer Provokation mit Escherichia-coli-Endotoxin kann innerhalb von 8 Stunden zu bestimmten Zeitpunkten eine Reduktion der Euterviertelgröße bewirken.

Bei einer Provokation mit *Staphylococcus aureus* wurde zu bestimmten Zeitpunkten nach der Gabe eine Verringerung der Euterverhärtung, Euterschwellung und Entzündung festgestellt. Die mittleren Differentialblutbilder unterschieden sich zu den Probennahmezeitpunkten nach der Behandlung nicht nennenswert, was darauf hindeutet, dass die niedrigen Prednisolonspiegel keine größere Auswirkung auf die Leukozytenzahlen haben.

Auch wenn diese experimentellen Studien zu bestimmten Zeitpunkten nach der Behandlung eine positive Wirkung von Prednisolon auf die Euterentzündung zeigten, hatten sie statistische Mängel (kleine Zahl von aufgenommenen Kühen, keine gruppierten statistischen Auswertungen von Datensets), was dazu führte, dass keine Schlussfolgerungen zur Bedeutung der beobachteten Wirkung gezogen werden konnten.

Mit den beiden oben beschriebenen klinischen Studien konnte keine Schlussfolgerung über den Mehrwert von Prednisolon gezogen werden, da kein Vergleich mit einem Arzneimittel mit Amoxicillin/Clavulansäure ohne Prednisolon vorlag.

Daher wurde festgestellt, dass während die klinische und bakteriologische Heilung für die Formulierung nachgewiesen wurde, die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht die Wirksamkeit von Prednisolon in der Kombination nachgewiesen hatten.

Der Nutzen von Prednisolon wird als indirekt angesehen und es wird erwartet, dass er von kurzer Dauer ist. Die intramammäre Anwendung von Prednisolon scheint nicht die Funktionen der Neutrophilen zu beeinträchtigen. Es wurden keine immunmodulierenden Wirkungen von Prednisolon beobachtet.

Die Verträglichkeit der Produktformulierung war akzeptabel.

Schlussfolgernd konnten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht die Wirksamkeit von Prednisolon als Bestandteil der Kombination nachweisen. Daher bleibt eine positive klinische entzündungshemmende Wirkung von Prednisolon fraglich. Allerdings stellt das Vorliegen von Prednisolon im Arzneimittel kein Risiko für das Tier oder die öffentliche Gesundheit dar.

Daher gelangte der CVMP zu der Auffassung, dass aufgrund des Fehlens eines nachgewiesenen Mehrwertes von Prednisolon im Präparat die Aussage in Abschnitt 5. der SPC, Pharmakologische Eigenschaften: „*Prednisolon ist ein Glukokortikoid mit entzündungshemmenden Eigenschaften. Nach intramammärer Infusion kann Prednisolon zu einer Reduktion der lokalen Zeichen der Entzündung (Schwellung und nachfolgende Größe des infizierten Euterviertels) führen*“ ersetzt werden soll durch „*Prednisolon ist ein entzündungshemmendes Kortikosteroid*“.

Harmonisierung der Dosierung

Die Dosierung wurden durch zwei in Großbritannien und Frankreich durchgeführte Studien gestützt (siehe oben).

Der Inhalt des Injektors soll unmittelbar nach dem Ausmelken in Abständen von 12 Stunden über drei aufeinander folgende Melkvorgänge über den Zitzenkanal in jedes betroffene Viertel infundiert werden.

Es ist allerdings anerkannt, dass in Fällen von Infektionen mit *Staphylococcus aureus* eine längere antibakterielle Therapie erforderlich sein kann.

Aufgrund der Tatsache, dass keine produktspezifischen Daten zur Untermauerung der Wirksamkeit einer längeren Behandlungsdauer bereitgestellt wurden, wurde folgende Empfehlung in die SPC in Abschnitt 4.9, Dosierung und Art der Anwendung, aufgenommen:

„In Fällen von Infektionen mit Staphylococcus aureus kann eine längere antibakterielle Therapie erforderlich sein. Daher muss die Gesamtdauer der Behandlung im Ermessen des Tierarztes liegen, sollte aber ausreichend lange sein, um eine vollständige Beseitigung der intramammären Infektion zu gewährleisten.“

Eine längere Behandlungsdauer sollte die Wartezeiten für Fleisch und Milch nicht beeinflussen.

Harmonisierung der Wartezeiten

Fleisch und Innereien:

Die Wartezeit wurde durch eine Studie zum Rückstandsverhalten gestützt, in der 20 Kühe über drei aufeinander folgende Melkgänge im Abstand von 12 Stunden eine Infusion Synulox Lactating Cow eines Injektors pro Euterviertel in alle vier Euterviertel erhielten. Die Tiere wurden 12, 24, 36, 48 und 72 Stunden nach der letzten Behandlung geschlachtet. Die Gewebeproben wurden mit der validierten HPLC-Methode auf Amoxicillin, Clavulansäure und Prednisolon untersucht.

Amoxicillinrückstände waren der limitierende Faktor in Leber und Nieren. Während sich aus dem Datensatz eine Wartezeit von drei Tagen ergeben hätte, empfahlen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Wartezeit von sieben Tagen. Die länger als erforderliche Wartezeit bildet eine Sicherheitsmarge für Bedenken im Hinblick auf Fälle einer längeren Behandlungsdauer.

Milch:

Die Wartezeit für Milch wurde von zwei Studien zum Rückstandverhalten gestützt. In der ersten Studie, die an acht laktierenden Milchkühen durchgeführt wurde, war Amoxicillin der limitierende Wirkstoff, der die Wartezeit bestimmte, die nach dieser Studie auf sieben Melkgänge (84 Stunden) festgelegt werden sollte.

In der zweiten Studie wurden 20 gesunde laktierenden Milchkühe drei Mal intramammär unmittelbar nach dem Ausmelken über drei aufeinander folgende Melkgänge mit dem Prüfpräparat in einer Dosis von 1 Injektor in jedes Viertel über den Zitzenkanal behandelt. Milchproben wurden von jedem Tier unmittelbar vor der Gabe des Prüfpräparats und dann über die folgenden 16 Melkgänge beginnend 12 Stunden nach der letzten Behandlung genommen. Die analytischen Bestimmungen der Markerrückstände wurden mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie vorgenommen. Amoxicillin war der limitierende Wirkstoff bei der Bestimmung der Wartezeit für Milch. Ab dem fünften Ausmelken lagen die Werte unter den Rückstandshöchstmengen und die geschätzten Halbwertszeiten unter 12 Stunden.

Unter Verwendung der konservativsten Methode zur Berechnung der Zeit bis zu einer sicheren Konzentration und unter Einbeziehung des fünften Ausmelkens in die Berechnungen wurde eine

Wartezeit von 6,1 Melkgängen oder 73,4 Stunden berechnet, was gerundet 7 Melkgänge bzw. 84 Stunden ergibt.

Unter der Annahme des Worst-case-Szenarios, bei dem alle Viertel nach der empfohlenen Dosierung behandelt wurden, wurde die Wartezeit von 84 Stunden bzw. sieben Melkgängen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angegeben ist, als akzeptabel angesehen. Da keine Bioakkumulation in Milch beobachtet wurde, hätte eine längere Behandlungsdauer keine Auswirkung auf die Wartezeit.

Schlussfolgernd stützen die Daten zum Rückstandverhalten die Wartezeiten von 84 Stunden für Milch und sieben Tage für Fleisch und Innereien.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Synulox Lactating Cow und zugehörige Bezeichnungen ist eine blass cremefarbene/lederfarbene ölige Suspension, die Amoxicillin, Clavulansäure und Prednisolon in einer Basis enthält, die für eine rasche Dispergierung in Milch ausgelegt ist. Das Arzneimittel wird in Einweg-Euterinjektoren bereitgestellt, die 50 mg Clavulansäure als Kaliumclavulanat, 200 mg Amoxicillin als Amoxicillintrihydrat und 10 mg Prednisolon in 3 g Suspension enthalten.

Das Arzneimittel ist für die Behandlung der Rindermastitis bei laktierenden Kühen ausgelegt.

Das Arzneimittel ist bei der Behandlung der beanspruchten Indikationen, der Behandlung von klinischen Rindermastitiden bei laktierenden Kühen, einschließlich Fällen von Infektionen im Zusammenhang mit folgenden Erregern, wirksam:

- Staphylokokken (einschließlich β -Lactamase-produzierenden Stämmen);
- Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (einschließlich β -Lactamase-produzierenden Stämmen);

Eine Prüfung der Empfindlichkeit der Mastitiserreger gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure deutet darauf hin, dass die wesentlichen bakteriellen Verursacher der Rindermastitis weiterhin empfindlich gegenüber durch Clavulanat potenziertes Amoxicillin sind.

Im Hinblick auf das Risiko für die öffentliche Gesundheit werden gastrointestinale Bakterien dem antimikrobiellen Mittel nach dieser intramammären Anwendung nicht nennenswert ausgesetzt, und Milch wird vor dem Verzehr durch den Menschen (fast immer) pasteurisiert, so dass das Risiko für die menschliche Gesundheit durch potenziell resistente Erreger nach intramammärer Behandlung weit geringer ist als es nach systemischer Anwendung wäre.

Hinsichtlich des Risikos von Prednisolon ist die Verträglichkeit der Produktformulierung akzeptabel. Die intramammäre Anwendung von Prednisolon scheint nicht die Funktionen der Neutrophilen zu beeinträchtigen. Es wurden keine immunmodulierenden Wirkungen von Prednisolon beobachtet.

Während der klinische Mehrwert von Prednisolon in Synulox Lactating Cow fraglich bleibt, wurde in klinischen Studien und bei der Arzneimittelüberwachung kein Risiko festgestellt.

Die Wartezeiten von 84 Stunden für Milch und sieben Tage für Fleisch und Innereien sind gerechtfertigt.

Es wurden angemessene Empfehlungen für die umsichtige Verwendung des Arzneimittels vorgeschlagen.

Da sich gezeigt hat, dass das Arzneimittel für die beanspruchten Anwendungsgebiete wirksam ist und in klinischen Studien und der Arzneimittelüberwachung kein Risiko für die Verwendung des Arzneimittels festgestellt wurde, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv angesehen.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung folgender Gründe:

- der CVMP prüfte den primären Zweck des Verfahrens bezüglich der Wirksamkeit des Arzneimittels bei der Behandlung der Rindermastitis bei laktierenden Kühen und den Mehrwert von Prednisolon im Arzneimittel;
- der CVMP prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage und berücksichtigte alle vorgelegten Daten;

schloss der CVMP, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Arzneimittel insgesamt positiv bleibt, sofern die empfohlenen Änderungen in die Produktinformation aufgenommen werden. Daher empfahl der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Synulox Lactating Cow und zugehörige Bezeichnungen (*siehe Anhang I*) enthalten sind.

Anhang III

Fachinformation, Gebrauchsinformation, Kennzeichnung

ZUSAMMENSETZUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

„Produkt name“ (*national zu vervollständigen*)– Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

arzneilich wirksame Bestandteile:

Ein Injektor (3 g) enthält:

Amoxicillin-Trihydrat entsprechend Amoxicillin	200 mg
Kalium-Clavulanat entsprechend Clavulansäure	50 mg
Prednisolon	10 mg

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur intramammären Anwendung
Blasse cremefarben/braungelbe ölige Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Rind (laktierende Kühe)

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Dieses Produkt dient zur Behandlung von klinischen Mastitiden einschließlich Fällen, die auf Infektionen mit nachstehenden pathogenen Erregern beruhen:
Staphylokokken (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)
Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*)
Escherichia coli (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden in Fällen von Überempfindlichkeit gegen β -Laktam Antibiotika.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Nicht anwenden in Fällen von *Pseudomonas*-assoziierten Erkrankungen.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Reinigen Sie die Zitze vor der Behandlung mit einem geeigneten Desinfektionsmittel.

Anforderungen zur umsichtigen Anwendung

Das Tierarzneimittel nur in Fällen von klinischer Mastitis anwenden.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Grundlage von lokalen (regionalen, betriebsinternen) epidemiologischen Erkenntnissen über die Empfindlichkeit der zu bekämpfenden Bakterienspezies erfolgen; dabei sind die offiziellen und örtlichen Richtlinien für Antibiotika zu beachten.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte bevorzugt auf der Basis von Empfindlichkeitstest erfolgen.

Vermeiden Sie die Anwendung des Tierarzneimittels in Herden, in denen keine β -Laktamase produzierenden *Staphylokokken*-Stämme nachgewiesen wurden. Nach Möglichkeit sind Antibiotika mit engem Wirkspektrum einzusetzen. Unsachgemäßer Gebrauch dieses Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Resistenzen gegenüber β -Laktam-Antibiotika erhöhen und so die Wirksamkeit von Behandlungen mit β -Laktam-Antibiotika aufgrund von Kreuzresistenzen vermindern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Penicilline und Cephalosporine können nach Injektion, Inhalation, Einnahme oder Hautkontakt eine Hypersensibilisierung (Allergie) verursachen. Hypersensibilität gegen Penicilline kann zu Kreuzallergien gegen Cephalosporine und umgekehrt führen. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können lebensgefährlich sein.

Vermeiden Sie den Kontakt mit diesem Tierarzneimittel bei bekannter Überempfindlichkeit oder wenn Sie angewiesen wurden, den Umgang mit solchen Produkten zu meiden.

Handhaben Sie dieses Produkt mit großer Sorgfalt, um Expositionen zu vermeiden, und beachten Sie alle Vorsichtsmaßnahmen.

Wenn Sie nach Exposition Symptome wie Hautrötung entwickeln, kontaktieren Sie einen Arzt, und legen Sie diese Warnhinweise vor. Schwellungen des Gesichtes, der Lippen, der Augen oder Atemnot sind Anzeichen einer schwerwiegenden Unverträglichkeit und erfordern umgehende ärztliche Betreuung.

Nach der Anwendung Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Keine bekannt.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Applikation ist die Zitze zu reinigen und zu desinfizieren.

Der Inhalt eines Injektors sollte bei drei aufeinander folgenden Gemelken im Abstand von 12 Stunden unmittelbar nach dem Melken in die betroffene Zitze appliziert werden.

In Fällen von Infektionen durch *Staphylococcus aureus* kann eine längere antibiotische Behandlung erforderlich sein.

Die Gesamtdauer der Behandlung liegt im Ermessen des Tierarztes, sie sollte lang genug sein, um eine vollständige Ausheilung der intramammären Infektion sicherzustellen.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei einer versehentlichen Überdosierung sind keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erwarten.

4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: 7 Tage
Milch: 84 Stunden

Wenn Kühe zweimal täglich gemolken werden, darf die Milch erst nach dem siebten Gemelk (nach Abschluss der Behandlung) für den menschlichen Verzehr verwendet werden.

Bei jeder anderen Melkfrequenz darf die Milch erst nach demselben Zeitraum für den menschlichen Verzehr gewonnen werden (wenn z. B. dreimal täglich gemolken wird, darf die Milch erst nach dem 11ten Gemelk für den menschlichen Verzehr verwendet werden).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Amoxicillin ist ein bakterizides Breitband- β -Laktam-Antibiotikum. Clavulansäure inaktiviert β -Laktamasen. Die Kombination ist daher wirksam gegenüber β -Laktamase produzierenden Bakterien. Prednisolon ist ein antiinflammatorisches Kortikosteroid.

Clavulansäure und Amoxicillin sind *in vitro* wirksam gegen ein weites Spektrum klinisch relevanter Bakterien, einschließlich der nachstehenden Mikroorganismen, die häufig mit bovinen Mastitiden assoziiert sind:

Staphylokokken (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)

Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*)

Arcanobakterien (einschließlich *A. pyogenes*)

Escherichia coli (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Kalzium Natrium Aluminiumsilikilat (getrocknet)

Mineralöl (Formulierung A)

Formulierung A:

Emulgierendes Wachs

weißes Wachsparaffin

dünflüssiges Paraffin

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 18 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

Trocken lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

LDP-Injektor, verpackt in Kartons zu 3, 12, 24, oder 300 Injektoren.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

National zu vervollständigen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National zu vervollständigen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National zu vervollständigen

10. STAND DER INFORMATION

National zu vervollständigen

KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

„Produkt name“ (national zu vervollständigen)– Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

eEin Injektor (3 g) enthält:

Amoxicillin-Trihydrat entsprechend Amoxicillin	200 mg
Kalium-Clavulanat entsprechend Clavulansäure	50 mg
Prednisolon	10 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur intramammären Anwendung.

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

3 Injektoren,
12 Injektoren,
24 Injektoren,
300 Injektoren

5. ZIELTIERART(EN)

Rind (laktierende Kühe)

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung von klinischen Mastitiden einschließlich Fällen, die auf Infektionen mit nachstehenden pathogenen Erregern beruhen:
Staphylokokken (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)
Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*)
Escherichia coli (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)

7. ART DER ANWENDUNG

Zur intramammären Anwendung. Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT

Wartezeit:

Essbare Gewebe: 7 Tage

Milch: 84 Stunden (bei täglichzweimaligem Melken 7 Gemelke, bei täglich dreimaligem Melken 11 Gemelke)

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Das Tierarzneimittel nur in Fällen von klinischer Mastitis anwenden. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte bevorzugt auf der Basis von Empfindlichkeitstest erfolgen.

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Nicht über 25°C lagern.
Trocken lagern.

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere-Verschreibungspflichtig

14. KINDERWARNHINWEIS "AUSSER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National zu vervollständigen

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National zu vervollständigen

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Polyethylen-Injektor****1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

„Produkt name“ (national zu vervollständigen)– Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe

2. WIRKSTOFF(E) NACH ART UND MENGE

Amoxicillin	200 mg
Clavulansäure	50 mg
Prednisolon	10 mg

3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER STÜCKZAHL

Eine Dosis (3 g)

4. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramammären Anwendung.

5. WARTEZEIT

Wartezeit:
Essbare Gewebe: 7 Tage
Milch: 84 Stunden

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

7. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

8. VERMERK " FÜR TIERE"

Für Tiere.

PACKUNGSBEILAGE

„Produkt name“ (*national zu vervollständigen*)– Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:

National zu vervollständigen

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

„Produkt name“ (*national zu vervollständigen*)– Suspension zur intramammären Anwendung für laktierende Kühe

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Ein Injektor (3 g) enthält:	
Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat)	200 mg
Clavulansäure (als Kalium-Clavulanat)	50 mg
Prednisolon	10 mg

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung von klinischen Mastitiden einschließlich Fällen, die auf Infektionen mit nachstehenden pathogenen Erregern beruhen:

Staphylokokken (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)

Streptokokken (einschließlich *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *S. uberis*)

Escherichia coli (einschließlich β -Laktamase produzierende Stämme)

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden in Fällen von Überempfindlichkeit gegen β -Laktam Antibiotika.

6. NEBENWIRKUNGEN

Keine bekannt.

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART(EN)

Rind (laktierende Kühe)

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Der Inhalt eines Injektors sollte bei drei aufeinander folgenden Gemelken im Abstand von 12 Stunden unmittelbar nach dem Melken in die betroffene Zitze appliziert werden..

In Fällen von Infektionen durch *Staphylococcus aureus* kann eine längere antibiotische Behandlung erforderlich sein.

Die Gesamtdauer der Behandlung liegt im Ermessen des Tierarztes, sie sollte lang genug sein, um eine vollständige Ausheilung der intramammären Infektion sicherzustellen.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Die Zitze ist vor der Behandlung zu reinigen und zu desinfizieren.

10. WARTEZEIT

Essbare Gewebe: 7 Tage

Milch: 84 Stunden, d. h. 7 Gemelke bei zweimal täglichem Melken, 11 Gemelke bei dreimal täglichem Melken

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

Trocken lagern.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Anforderungen zur umsichtigen Anwendung

Das Tierarzneimittel nur in Fällen von klinischer Mastitis anwenden.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Grundlage von lokalen (regionalen, betriebsinternen) epidemiologischen Erkenntnissen über die Empfindlichkeit der zu bekämpfenden Bakterienspezies erfolgen; dabei sind die offiziellen und örtlichen Richtlinien für Antibiotika zu beachten. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte bevorzugt auf der Basis von Empfindlichkeitstest erfolgen.

Vermeiden Sie die Anwendung des Tierarzneimittels in Herden, in denen keine β -Laktamase produzierenden *Staphylokokken* Stämme nachgewiesen wurden.

Nach Möglichkeit sind Antibiotika mit engem Wirkspektrum einzusetzen.

Unsachgemäßer Gebrauch dieses Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Resistenzen gegenüber β -Laktam-Antibiotika erhöhen und so die Wirksamkeit von Behandlungen mit β -Laktam-Antibiotika aufgrund von Kreuzresistenzen vermindern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Penicilline und Cephalosporine können nach Injektion, Inhalation, Einnahme oder Hautkontakt eine Hypersensibilisierung (Allergie) verursachen. Hypersensibilität gegen Penicilline kann zu

Kreuzallergien gegen Cephalosporine und umgekehrt führen. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können lebensgefährlich sein.
Vermeiden Sie den Kontakt mit diesem Tierarzneimittel bei bekannter Überempfindlichkeit oder wenn Sie angewiesen wurden, den Umgang mit solchen Produkten zu meiden.

Handhaben Sie dieses Produkt mit großer Sorgfalt, um Expositionen zu vermeiden, und beachten Sie alle Vorsichtsmaßnahmen.

Wenn Sie nach Exposition Symptome wie Hautrötung entwickeln, kontaktieren Sie einen Arzt, und legen Sie diese Warnhinweise vor. Schwellungen des Gesichtes, der Lippen, der Augen oder Atemnot sind Anzeichen einer schwerwiegenden Unverträglichkeit und erfordern umgehende ärztliche Betreuung.

Nach der Anwendung Hände waschen.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

National zu vervollständigen

15. WEITERE ANGABEN

National zu vervollständigen