

Anexo I

Lista de nombres, forma farmacéutica, concentración del medicamento veterinario, especies animales, tiempo de espera, titulares de la autorización de comercialización en los Estados Miembros

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Tiempo de espera (carne y leche)
Austria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Austria	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 4 días Leche: 3 días
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 60 horas En combinación con SYNULOX RTU: Carne: 42 días Leche: 60 horas
Chipre	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Grecia	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Tejidos comestibles: 4 días Leche: 72 horas
República Checa	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 República Checa	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 84 horas (7 ordeños)
Francia	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francia	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 2 días
Grecia	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Athens Grecia	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 3 días Leche: 72 horas

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Tiempo de espera (carne y leche)
Hungría	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Hungria	SoNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Tejidos comestibles: 4 días Leche: 60 horas
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irlanda	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche (vacas con dos ordeños/día): 60 horas (p. ej. al quinto ordeño) después del último tratamiento. Cuando se aplique cualquier otra rutina de ordeño, la leche podrá usarse para consumo humano tras el mismo periodo de tiempo desde el ultimo tratamiento (ej. con 3 ordeños diarios podrá usarse la leche para consumo humano en el octavo ordeño). En combinación con SYNULOX RTU: Carne: 42 días Leche: 80 horas
Italia	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italia	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 4 días Leche: 108 horas

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Tiempo de espera (carne y leche)
Letonia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche (vacas con dos ordeños/día): 60 horas (p. ej. al quinto ordeño) después del último tratamiento. Cuando se aplique cualquier otra rutina de ordeño, la leche podrá usarse para consumo humano tras el mismo periodo de tiempo desde el ultimo tratamiento (ej. con 3 ordeños diarios podrá usarse la leche para consumo humano en el octavo ordeño). En combinación con SYNULOX RTU: Carne: 42 días Leche: 60 horas
Lituania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 60 horas En combinación con SYNULOX RTU: Carne: 42 días Leche: 60 horas
Noruega	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 6 días Leche: 5 días

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Tiempo de espera (carne y leche)
Polonia	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polonia	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	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 4 días Leche: 60 horas
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	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 14 días Leche: 2 días
Rumanía	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	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	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 60 horas En combinación con SYNULOX RTU: Carne: 42 días. Leche: 14 días.
República Eslovaca	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava República Eslovaca	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 84 horas (7 ordeños)
Eslovenia	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxemburgo	SYNULOX LC intramamarna suspenzija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 60 hours

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Tiempo de espera (carne y leche)
España	PFIZER, S.L. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) España	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 60 horas o 5 ordeños
Países Bajos	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Países Bajos	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche: 4 días

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Tiempo de espera (carne y leche)
Reino Unido	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensión intramamaria	Bovino	Carne: 7 días Leche (vacas con dos ordeños/día): 60 horas (p. ej. al quinto ordeño) después del último tratamiento. Cuando se aplique cualquier otra rutina de ordeño, la leche podrá usarse para consumo humano tras el mismo periodo de tiempo desde el ultimo tratamiento (ej. con 3 ordeños diarios podrá usarse la leche para consumo humano en el octavo ordeño). En combinación con SYNULOX RTU: Carne: 42 días Leche: 60 horas

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Synulox Lactating Cow y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

1. Introducción

Synulox Lactating Cow y denominaciones asociadas es una suspensión oleosa de color crema pálido/beis que contiene amoxicilina, ácido clavulánico y prednisolona en una base diseñada para dispersarse rápidamente en la leche. El producto se presenta en jeringas intramamarias desechables que contienen 200 mg de amoxicilina en forma de amoxicilina trihidrato, 50 mg de ácido clavulánico en forma de clavulanato potásico y 10 mg de prednisolona en 3 g de suspensión.

El producto está indicado para el tratamiento de la mastitis clínica bovina en vacas lactantes, particularmente los casos de infecciones asociadas a los siguientes patógenos:

- Estafilococos (incluidas las cepas productoras de β -lactamasas);
- Estreptococos (incluidos *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* y *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (incluidas las cepas productoras de β -lactamasas).

Debido a las divergencias en las decisiones nacionales adoptadas por los Estados miembros en relación con la autorización de Synulox Lactating Cows y denominaciones asociadas, y a las diferencias existentes entre el resumen de las características del producto (RCP) aprobado por los distintos Estados miembros, Bélgica y Dinamarca remitieron la cuestión al CVMP el 26 de marzo de 2010 de conformidad con el artículo 34, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE.

El motivo de la divergencia en las decisiones nacionales relativas a la autorización de los productos era principalmente la justificación de la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico/prednisolona para el tratamiento de la mastitis bovina.

Se solicitó al CVMP que abordase los puntos concretos siguientes:

1. evaluar si está demostrada la eficacia de Synulox Lactating Cow y denominaciones asociadas en la mastitis bovina en vacas lactantes,
2. en caso afirmativo, evaluar si la eficacia de la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico/prednisolona es superior a la del tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico en monoterapia,
3. examinar si la relación entre beneficios y riesgos de este producto es positiva y, en caso negativo, si las autorizaciones de comercialización deben o no (i) modificarse, (ii) revocarse o (iii) suspenderse por motivos de seguridad y eficacia.

Las principales secciones de los RCP actuales en las que se aprecia falta de armonización son las relativas a:

- indicaciones;
- posología;
- tiempos de espera

2. Examen de los datos disponibles

Eficacia frente a los patógenos diana

La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico presenta actividad antimicrobiana de amplio espectro, incluidos los microorganismos productores de β -lactamasas. Según los datos farmacodinámicos aportados, los patógenos citados son sensibles a la combinación de ácido clavulánico y amoxicilina. A la vista de los datos anteriores y los datos recientes, la incidencia de patógenos productores de β -lactamasas, como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, en los casos de mastitis bovina puede considerarse elevada en algunas zonas.

Se examinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de diferentes patógenos causantes de mastitis procedentes de una serie de Estados miembros y obtenidos, por tanto, a partir de una serie de condiciones pecuarias. En general, la sensibilidad *in vitro* de la mayoría de estos patógenos causantes de mastitis era muy elevada. El ácido clavulánico es una valiosa adición a la amoxicilina en términos de eficacia frente a los patógenos causantes de mamitis y permite reducir en gran medida la CMI de los patógenos diana para la amoxicilina.

Los estudios farmacocinéticos del producto terminado revelaron concentraciones de amoxicilina en la leche por encima de la CMI₉₀ (2 μ g/ml) de *Staphylococcus aureus* hasta 12 horas después de la última infusión. También las concentraciones de amoxicilina en la leche se mantuvieron por encima de la CMI₉₀ de *Escherichia coli* (16 μ g/ml) durante el periodo correspondiente a las primeras 2 infusiones. Después de la tercera infusión, la CMI₉₀ de *Escherichia coli* se mantuvo bien cubierta durante 10 horas y las concentraciones fueron parcialmente aceptables a las 12 horas. Después de 24 horas, las concentraciones resultaron ser demasiado bajas en comparación con la CMI₉₀.

Se presentaron dos ensayos clínicos sobre Synulox Lactating Cow y denominaciones asociadas:

- Se comparó la eficacia del producto para el tratamiento de la mastitis clínica en vacas lecheras en lactación con la de otro medicamento veterinario autorizado en el Reino Unido. El producto de comparación estaba aprobado para indicaciones similares (estafilococos, estreptococos, *Escherichia coli*) pero presentaba una composición diferente (penetamato, dihidroestreptomina, frameticina y prednisolona) y un intervalo de administración diferente (24 horas para el producto de comparación, en lugar de las 12 horas para Synulox Lactating Cow). No se demostraron diferencias estadísticas entre los dos productos desde el punto de vista clínico ni bacteriológico. La eficacia de Synulox Lactating Cow no era inferior a la del producto de comparación. Sin embargo, se apreció que no se había tenido en cuenta el efecto de curación espontánea en los casos de *Escherichia coli*.
- En otro estudio, se comparó la eficacia de Synulox Lactating Cow para el tratamiento de la mamitis clínica en vacas lecheras en lactación con el de otro medicamento veterinario autorizado en Francia. El producto de comparación tenía diferente composición (combinación de cloxacilina y ampicilina). Synulox Lactating Cow no resultó inferior al producto de comparación clínica ni bacteriológicamente en términos de su eficacia frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* y bacterias gramnegativas.

Synulox Lactating Cow demostró ser eficaz con los principales patógenos causantes de mamitis: estafilococos, estreptococos y *Escherichia coli*. Sin embargo, no se tuvo en cuenta el efecto de autocuración de las infecciones por *Escherichia coli*.

La revisión de la bibliografía existente sobre el nivel actual de resistencia a la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico entre los patógenos causantes de mastitis clínicamente importante indica que la resistencia sigue siendo baja.

La revisión general indica que, durante los seis años que abarcan los datos de los Países Bajos, no hubo elementos que indicasen aumentos significativos y regulares de los niveles de CMI de la asociación amoxicilina/ácido clavulánico y cefalosporinas.

Existen pocas indicaciones de un incremento real de la resistencia a la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico entre las cepas mastíticas de *E. coli* aisladas en varios países europeos. Los aislados de cepas portadoras de ESBL identificados, especialmente a partir de agentes patógenos causantes de mastitis, no parecen aumentar a un ritmo que suscite preocupaciones importantes.

En cuanto al riesgo para la salud pública, las bacterias gastrointestinales no están significativamente expuestas al antimicrobiano tras su administración intramamaria y la leche (casi siempre) se pasteuriza antes del consumo humano, por lo que el riesgo para la salud humana de posibles patógenos resistentes después del tratamiento intramamario es muy inferior al que resultaría de un uso sistémico.

A pesar de las conclusiones relativas a la eficacia de la prednisolona, la combinación se consideró eficaz contra los patógenos citados. En cuanto a la eficacia frente a *Escherichia coli*, se reconoció que el producto podría no estar indicado en caso de autocuración.

En consecuencia, el CVMP acordó las siguientes indicaciones para el producto:

«Para uso en casos clínicos de mastitis, particularmente en los casos de infecciones provocadas por los siguientes patógenos:

Estafilococos (incluidas las cepas productoras de β -lactamasas)

Streptococos (incluidos Streptococcus agalactiae, S. dysgalactiae y S. uberis)

Escherichia coli (incluidas las cepas productoras de β -lactamasas)»

Dado que en general se recomienda tratar la mastitis clínica en primera instancia con un antimicrobiano de espectro reducido y en lo posible tras un diagnóstico bacteriológico, se propuso incluir en el RCP una serie de recomendaciones para un uso prudente del medicamento.

En consecuencia, el CVMP consideró que las recomendaciones sobre el uso prudente del producto incluidas en la sección 4.5 'Precauciones especiales de empleo del RCP debían modificarse en los siguientes términos:

«El producto debe usarse exclusivamente para el tratamiento de la mastitis clínica. La utilización del producto debe basarse en la información epidemiológica local (a nivel regional, de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias diana y ha de tener en cuenta la normativa oficial y local sobre antimicrobianos. El uso del producto debe basarse preferentemente en ensayos de sensibilidad. Evítense utilizar el producto en el ganado en que no se hayan aislado cepas de estafilococos productoras de β -lactamasas. Los veterinarios han de velar por el empleo de antibióticos de espectro reducido siempre que sea posible. El uso incorrecto del producto puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos β -lactámicos y reducir la eficacia del tratamiento para dichos antibióticos, dada la posibilidad de una resistencia cruzada.»

Respecto a la posibilidad del tratamiento combinado con Synulox RTU, no se presentaron datos que avalasen esta recomendación. Por tanto, el CVMP aceptó la propuesta planteada por los titulares de la autorización de comercialización de eliminar dicha recomendación de la información del producto.

El valor añadido de la prednisolona en la combinación

El RCP actual indica que la prednisolona tiene efectos antiinflamatorios que ayudan a reducir la tumefacción e inflamación –potencialmente destructivas– asociadas a la mastitis sin modificar la

respuesta leucocitaria a la infección. Un estudio farmacocinético ha demostrado que la prednisolona no tiene un tiempo de residencia prolongado en la leche o la ubre (unas 8-10 horas después de la infusión, las tasas de prednisolona eran inferiores a 1 µg/ml).

Se presentaron estudios experimentales que respaldaban dicha afirmación.

En un experimento con *Streptococcus uberis*, una sola administración del producto redujo la tumefacción de la ubre entre 4 y 6 horas después del tratamiento, pero no se apreciaron efectos significativos sobre la respuesta celular.

La prednisolona administrada antes de una provocación con endotoxina de *Escherichia coli* puede reducir el tamaño del cuarterón en algunos momentos en el plazo de las 8 horas siguientes.

En una provocación con *Staphylococcus aureus* se observó una reducción de la induración, la tumefacción y la inflamación de la ubre en algunos momentos tras la administración del producto. Las fórmulas leucocitarias medias no fueron significativamente diferentes en los distintos momentos de extracción de muestras después del tratamiento, lo que indica que las bajas concentraciones de prednisolona no afectaron de forma marcada a los recuentos leucocitarios.

Aunque estos estudios experimentales mostraron un efecto positivo de la prednisolona sobre la inflamación de la ubre en algunos momentos posteriores al tratamiento, las deficiencias estadísticas (inclusión de un pequeño número de vacas, ausencia de análisis estadísticos agrupados de conjuntos de datos) impidieron extraer conclusiones sobre la significación de los efectos observados.

Sobre la base de los dos ensayos clínicos descritos, no era posible sacar conclusiones sobre el valor añadido de la prednisolona, al no existir ninguna comparación con un producto que tuviera amoxicilina y ácido clavulánico pero no prednisolona.

Por tanto, aun habiéndose observado curaciones clínicas y bacteriológicas con la formulación, se consideró que los titulares de la autorización de comercialización no habían demostrado la eficacia de la prednisolona en la combinación.

El efecto beneficioso de la prednisolona se considera indirecto y se estima que es de corta duración. La administración intramamaria de prednisolona parece no afectar a las funciones de los neutrófilos. No se observó ningún efecto de inmunomodulación con la prednisolona.

La tolerancia de la formulación del producto era aceptable.

En conclusión, los titulares de la autorización de comercialización no pudieron demostrar la eficacia de la prednisolona incluida en la combinación. Así pues, el efecto antiinflamatorio positivo de la prednisolona sigue siendo cuestionable. En todo caso, la presencia de la prednisolona en el producto no supone ningún riesgo para la salud del animal ni la salud pública.

En consecuencia, el CVMP consideró que, al no haberse demostrado el valor añadido de la prednisolona en el producto, la frase siguiente del RCP, en la sección 5. 'Propiedades farmacológicas': «*La prednisolona es un glucocorticoide con propiedades antiinflamatorias. Después de su infusión intramamaria, puede reducir los signos locales de inflamación (la tumefacción y el tamaño del cuarterón infectado)*» debía sustituirse por «*La prednisolona es un corticosteroide antiinflamatorio.*»

Armonización de la posología

La posología estaba justificada por los dos ensayos clínicos realizados en el Reino Unido y Francia (véase anteriormente).

Debe inyectarse el contenido de una jeringa en cada cuarterón afectado a través del orificio del pezón, inmediatamente después de ordeñar, a intervalos de 12 horas durante tres ordeños consecutivos.

Sin embargo, se admite que, en caso de infecciones por *Staphylococcus aureus*, podría necesitarse una pauta antibacteriana más prolongada.

Dado que no se aportaron datos específicos del producto que respaldasen la eficacia de una duración prolongada del tratamiento, se incluyó la recomendación siguiente en la sección 4.9 'Posología y vía de administración' del RCP:

«En caso de infecciones causadas por Staphylococcus aureus, podría precisarse una pauta antibacteriana más prolongada. Por tanto, la duración general del tratamiento deberá decidirla el veterinario, pero debe ser lo bastante larga como para garantizar la completa resolución de la infección intramamaria.»

Una mayor duración del tratamiento no afectaría a los tiempos de espera recomendados para la carne y la leche.

Armonización de los tiempos de espera

Carne y vísceras:

El tiempo de espera se vio justificado por un estudio de eliminación de residuos en el que se infundió a 20 vacas un inyector de Synulox Lactating Cow por cuarterón en los 4 cuarterones de la ubre a intervalos de 12 horas después de 3 ordeños consecutivos. Se sacrificaron los animales 12, 24, 36, 48 y 72 horas tras el último tratamiento. Se analizaron las muestras de tejido en busca de amoxicilina, ácido clavulánico y prednisolona mediante el método HPLC validado. Los residuos de amoxicilina fueron el factor limitante en el hígado y el riñón. Aunque del conjunto de datos podría haberse derivado un tiempo de espera de 3 días, los titulares de la autorización de comercialización recomendaron uno de 7 días. Este tiempo de espera mayor de lo necesario confiere un margen de seguridad que cubre cualquier duda referente a los casos con tratamiento más prolongado.

Leche:

El tiempo de espera de la leche se vio apoyado por dos estudios de eliminación de residuos. En el primero, realizado en 8 vacas lecheras lactantes, la amoxicilina fue el principio activo limitante para determinar el tiempo de espera, que, según los datos obtenidos, debería ser de 7 ordeños (84 horas).

En el segundo estudio, se trató a 20 vacas lecheras lactantes sanas 3 veces por vía intramamaria con el producto objeto de estudio, en dosis de 1 jeringa inyectada en cada cuarterón a través del orificio del pezón, inmediatamente después del ordeño, durante 3 ordeños consecutivos. Se recogieron muestras de leche de cada animal inmediatamente antes de la administración del producto y en los 16 ordeños siguientes, comenzando 12 horas después del último tratamiento. Las determinaciones analíticas de los residuos de interés se llevaron a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución. La amoxicilina fue el principio activo limitante para determinar el tiempo de espera en la leche. Los valores se hallaban por debajo de los límites máximos de los residuos a partir del 5.º ordeño, estimándose la semivida en menos de 12 horas.

Usando el método más conservador para calcular el tiempo hasta alcanzar una concentración segura e incluyendo el 5.º ordeño en los cálculos, se obtuvo un tiempo de espera de 6,1 ordeños ó 73,4 horas, que se redondeó a 7 ordeños u 84 horas.

Basándose en el peor supuesto posible de que todos los cuarterones hubieran de tratarse con la posología recomendada, el tiempo de espera de 84 horas ó 7 ordeños reivindicado por los titulares de

la autorización de comercialización se consideró aceptable. Dado que no se ha observado bioacumulación alguna en la leche, una mayor duración del tratamiento no afectaría al tiempo de espera.

En conclusión, los datos sobre eliminación de residuos justifican los tiempos de espera de 84 horas para la leche y 7 días para la carne y las vísceras.

3. Evaluación de la relación beneficio/riesgo

Synulox Lactating Cow y denominaciones asociadas es una suspensión oleosa de color crema pálido/beis que contiene amoxicilina, ácido clavulánico y prednisolona en una base diseñada para dispersarse rápidamente en la leche. Se presenta bajo la forma de jeringas intramamarias desechables que contienen 200 mg de amoxicilina en forma de amoxicilina trihidrato, 50 mg de ácido clavulánico en forma de clavulanato potásico y 10 mg de prednisolona en 3 g de suspensión.

El producto está formulado para el tratamiento de la mastitis clínica bovina en vacas en lactación.

El producto es eficaz en las indicaciones reivindicadas, el tratamiento de la mastitis clínica bovina en vacas lactantes, incluidos los casos de infecciones asociadas a los siguientes patógenos:

- *Estafilococos* (incluidas las cepas productoras de β -lactamasa)
- *Streptococos* (incluidos *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* y *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (incluidas las cepas productoras de β -lactamasas)

La revisión de la sensibilidad de los agentes patógenos de la mastitis a la combinación de amoxicilina-ácido clavulánico indica que las principales causas bacterianas de la mastitis bovina siguen siendo sensibles a la amoxicilina potenciada con clavulanato.

En cuanto al riesgo para la salud pública, las bacterias gastrointestinales no están significativamente expuestas al antimicrobiano tras la administración intramamaria y la leche (casi siempre) se pasteuriza antes del consumo humano, por lo que el riesgo para la salud humana de posibles patógenos resistentes después del tratamiento intramamario es muy inferior al que resultaría de un uso sistémico.

Respecto al riesgo de la prednisolona, la tolerancia de la formulación del producto es aceptable. La administración intramamaria parece no afectar a las funciones de los neutrófilos. No se observaron efectos de inmunomodulación de la prednisolona.

Aunque el valor añadido clínico de la prednisolona incluida en Synulox Lactating Cow sigue siendo cuestionable, no se ha identificado ningún riesgo derivado de su empleo en los ensayos clínicos ni en la farmacovigilancia.

Los tiempos de espera de 84 horas para la leche y 7 días para la carne y las vísceras se justificaron correctamente.

Se hicieron recomendaciones adecuadas para un uso prudente del producto.

Al haber demostrado el producto su eficacia en la indicación propuesta y no haberse detectado riesgos derivados de su empleo en los ensayos clínicos ni durante la farmacovigilancia, la relación entre beneficio y riesgo se considera positiva.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando:

- que el CVMP examinó el principal motivo de la remisión, referido a la eficacia del producto para el tratamiento de la mastitis bovina en vacas lactantes y al valor añadido de la prednisolona incluida en el producto;
- que el CVMP examinó el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización y tuvo en cuenta todos los datos presentados;

el CVMP llegó a la conclusión de que la relación general entre beneficio y riesgo de este producto sigue siendo positiva teniendo en cuenta las modificaciones de la información del producto recomendadas. En consecuencia, el CHMP recomendó la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Synulox Lactating Cow y denominaciones asociadas (ver Anexo I).

Anexo III

Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Nombre del producto (para completar a nivel nacional)

Suspensión intramamaria para vacas en lactación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancias activas:

Una jeringa (3 g) contiene:

Amoxicilina trihidrato (equivalente a amoxicilina)	200 mg
Clavulanato potásico (equivalente a ácido clavulánico)	50 mg
Prednisolona	10 mg

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión intramamaria.

Suspensión oleosa de color crema/beige claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Bovino (vacas en lactación).

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Para uso en casos clínicos de mastitis, incluyendo los casos asociados a infecciones por los siguientes patógenos:

Estafilococos (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa)

Estreptococos (incluyendo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* y *S. uberis*)

Escherichia coli (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa)

4.3 Contraindicaciones

No usar en animales con sensibilidad conocida a antibióticos β -lactámicos.

4.4 Advertencias especiales

No usar en casos asociados a *Pseudomonas*.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Limpiar el extremo de la ubre con un desinfectante apropiado antes del tratamiento.

Recomendaciones para un uso racional

El medicamento solo se debe usar para el tratamiento de la mastitis clínica.

El uso del medicamento se realizará de acuerdo con la información epidemiológica local (a nivel regional o de granja) sobre la susceptibilidad de la bacteria diana y teniendo en cuenta las políticas antimicrobianas oficiales y locales.

El uso del medicamento se realizará preferiblemente en base a las pruebas de susceptibilidad.

Se evitará el uso del medicamento en rebaños en los que no se hayan aislado cepas de *Estafilococos* productores de β -lactamasa. Los veterinarios procurarán emplear antibióticos de espectro reducido siempre que sea posible.

El uso inapropiado del medicamento puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos β -lactámicos, y puede disminuir la eficacia del tratamiento con antibióticos β -lactámicos debido a la resistencia cruzada potencial.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento a los animales

Las penicilinas y las cefalosporinas pueden causar hipersensibilidad (alergia) tras su inyección, inhalación o contacto con la piel. La hipersensibilidad a penicilinas puede dar lugar a reacciones cruzadas con cefalosporinas y viceversa. Las reacciones alérgicas a estas sustancias pueden resultar ocasionalmente graves.

No maneje este medicamento si sabe que está sensibilizado a él o le han aconsejado que no trabaje con este tipo de medicamentos.

Manejar el medicamento con mucho cuidado para evitar la exposición al mismo, teniendo en cuenta todas las precauciones recomendadas.

En el caso de aparición de síntomas tras la exposición, tales como erupción cutánea, consulte con un médico y muéstrele estas advertencias. La inflamación de cara, labios u ojos, así como la dificultad para respirar, constituyen síntomas graves y requieren atención médica urgente.

Lavarse las manos después de usar.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Ninguna conocida.

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Sin precauciones especiales.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

4.9 Posología y vía de administración

Antes de realizar la infusión se debe limpiar y desinfectar el extremo de la ubre. Se infundirá el contenido de una jeringa dentro de cada cuarterón afectado a través del canal del pezón, nada más realizarse el ordeño y a intervalos de 12 horas durante tres ordeños consecutivos.

En el caso de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, se precisará un tratamiento más prolongado. Por tanto, la duración total del tratamiento dependerá de la decisión del veterinario pero será lo suficientemente largo como para asegurar la completa curación de la infección intramamaria.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

No se esperan reacciones adversas en caso de una sobredosificación accidental.

4.11 Tiempo de espera

Carne: 7 días

Leche: 84 horas. En vacas ordeñadas dos veces al día, la leche para consumo humano sólo podrá utilizarse a partir del 7° ordeño después del último tratamiento. Cuando se siga cualquier otro protocolo de ordeño, la leche para consumo humano solo se utilizará tras el mismo periodo a partir del último tratamiento (p.ej. con ordeños tres veces al día, la leche para consumo humano se empleará a partir del 11° ordeño).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La amoxicilina es un antibiótico bactericida β -lactámico de amplio espectro.

El ácido clavulánico inactiva las β -lactamasas. Esta combinación es eficaz frente a microorganismos productores de β -lactamasa.

La prednisolona es un corticosteroide antiinflamatorio.

El ácido clavulánico y la amoxicilina en combinación son activos *in vitro* frente a un amplio rango de bacterias clínicamente importantes, incluyendo los siguientes microorganismos que normalmente suelen asociarse a mastitis bovinas:

Estafilococos (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa).

Estreptococos (incluyendo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* y *S. uberis*).

Arcanobacterias (incluyendo *A. pyogenes*).

Escherichia coli (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Silicato de aluminio, sodio y calcio (desechado)

Aceite mineral (Fórmula A)

Fórmula A:

Emulsión de cera

Parafina blanca suave

Parafina líquida ligera

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Período de validez

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar en lugar seco.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Jeringas de polietileno de baja densidad envasadas en cajas con 3, 12, jeringas.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado, o en su caso, los residuos derivados de su uso.

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

9. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completar a nivel nacional

ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Nombre del producto (para completar a nivel nacional)

Suspensión intramamaria para vacas en lactación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTRAS SUSTANCIAS

Una jeringa (3 g) contiene:

Sustancias activas:

Amoxicilina trihidrato (equivalente a amoxicilina) 200 mg

Clavulanato potásico (equivalente a ácido clavulánico) 50 mg

Prednisolona 10 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión intramamaria

4. TAMAÑO DEL ENVASE

3 jeringas

12 jeringas

24 jeringas

300 jeringas

5. ESPECIES DE DESTINO

Bovino (vacas en lactación).

6. INDICACIÓN DE USO

Para uso en casos clínicos de mastitis, incluyendo los casos asociados a infecciones por los siguientes patógenos:

Estafilococos (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa)

Estreptococos (incluyendo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* y *S. uberis*)

Escherichia coli (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa)

7. MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramamaria.

Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO DE ESPERA

Tiempo de espera:

Carne: 7 días.

Leche: 84 horas, p. ej. 7 ordeños cuando se ordeña 2 veces al día u 11 ordeños cuando se ordeña 3 veces al día.

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES) SI PROCEDE(N)

El medicamento solo se debe usar para el tratamiento de la mastitis clínica.

El uso del medicamento debe basarse preferiblemente en las pruebas de susceptibilidad.

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar en lugar seco.

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, si procede

Uso veterinario - medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS”

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO

Jeringas de polietileno

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Nombre del producto (para completar a nivel nacional)

Suspensión intramamaria para vacas en lactación

2. CANTIDAD DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

Amoxicilina 200 mg

Ácido clavulánico 50 mg

Prednisolona 10 mg

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN NÚMERO DE DOSIS

Una dosis (3 g)

4. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramamaria

5. TIEMPO DE ESPERA

Tiempo de espera:

Carne: 7 días

Leche: 84 horas

6. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

7. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

8. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”

Uso veterinario.

PROSPECTO

Nombre del producto (para completar a nivel nacional)
suspensión intramamaria para vacas en lactación

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización :
Para completar a nivel nacional

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Nombre del producto (para completar a nivel nacional)
suspensión intramamaria para vacas en lactación

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Una jeringa (3 g) contiene:

Sustancias activas:

Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato)	200 mg
Ácido clavulánico (como clavulanato potásico)	50 mg
Prednisolona	10 mg

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Para uso en casos clínicos de mastitis, incluyendo los casos asociados a infecciones por los siguientes patógenos:

Estafilococos (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa)

Streptococos (incluyendo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* y *S. uberis*)

Escherichia coli (incluyendo cepas productoras de β -lactamasa)

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en animales con sensibilidad conocida a antibióticos β -lactámicos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Ninguna conocida.

Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Bovino (vacas en lactación).

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

El contenido de una jeringa se debe infundir en cada cuarterón afectado a través del canal del pezón, nada más realizarse el ordeño y a intervalos de 12 horas durante tres ordeños consecutivos.

En el caso de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, se precisará un tratamiento más prolongado. Por tanto, la duración total del tratamiento dependerá de la decisión del veterinario pero será lo suficientemente largo como para asegurar la completa curación de la infección intramamaria.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Antes de realizar la infusión se debe limpiar y desinfectar el extremo de la ubre.

10. TIEMPO DE ESPERA

Tiempo de espera:

Carne: 7 días.

Leche: 84 horas, 7 ordeños cuando se ordeña 2 veces al día u 11 ordeños cuando se ordeña 3 veces al día

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar en lugar seco.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

No usar después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de “CAD”

12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Recomendaciones para un uso racional

El medicamento se debe usar únicamente para el tratamiento de la mastitis clínica.

El uso del medicamento se realizará de acuerdo con la información epidemiológica local (a nivel regional o de granja) sobre la susceptibilidad de la bacteria diana y teniendo en cuenta las políticas antimicrobianas oficiales y locales.

El uso del medicamento se realizará preferiblemente en base a las pruebas de susceptibilidad.

Se evitará el uso del medicamento en rebaños en los que no se hayan aislado cepas de *Estafilococos* productores de β -lactamasa. Los veterinarios procurarán emplear antibióticos de espectro reducido siempre que sea posible.

El uso inapropiado del medicamento puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos β -lactámicos, y puede disminuir la eficacia del tratamiento con antibióticos β -lactámicos debido a la resistencia cruzada potencial.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento a los animales

Las penicilinas y las cefalosporinas pueden causar hipersensibilidad (alergia) tras su inyección, inhalación o contacto con la piel. La hipersensibilidad a penicilinas puede dar lugar a reacciones cruzadas con cefalosporinas y viceversa. Las reacciones alérgicas a estas sustancias pueden resultar ocasionalmente graves.

No maneje este medicamento si sabe que está sensibilizado a él o le han aconsejado que no trabaje con este tipo de medicamentos.

Manejar el medicamento con mucho cuidado para evitar la exposición al mismo, teniendo en cuenta todas las precauciones recomendadas.

En el caso de aparición de síntomas tras la exposición, tales como erupción cutánea, consulte con un médico y muéstrelle estas advertencias. La inflamación de cara, labios u ojos, así como la dificultad para respirar, constituyen síntomas graves y requieren atención médica urgente.
Lavarse las manos después de usar.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Para completar a nivel nacional

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Para completar a nivel nacional