

Annexe I

Liste des dénominations, formes pharmaceutiques, dosage des médicaments vétérinaires, espèces animales, temps d'attente, titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les Etats Membres

Etat Membre UE/EEA	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Dénomination	Substance active	Dosage	Forme Pharmaceutique	Espèces cibles	Temps d'attente (viande et lait)
Autriche	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Autriche	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande et abats: 4 jours, Lait: 3 jours
Bulgarie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait: 60 heures En combinaison avec SYNULOX RTU: Viande: 42 jours. Lait: 60 heures.
Chypre	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Grèce	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Tissus comestibles: 4 jours Lait: 72 heures
République Tchèque	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Animal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 République Tchèque	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait : 84 heures (7 traites)
France	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension Intramammaire	Bovins	Viande et abats: 7 jours Lait: 2 jours
Grèce	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Athens Grèce	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 3 jours Lait: 72 heures

Etat Membre UE/EEA	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Dénomination	Substance active	Dosage	Forme Pharmaceutique	Espèces cibles	Temps d'attente (viande et lait)
Hongrie	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Hongrie	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Tissus comestibles: 4 jours Lait: 60 heures
Irlande	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irlande	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande et abats: 7 jours Lait: 60 heures Viande: 7 jours Lait (vaches traites 2 fois par jour): 60 heures (la 5 ^{ème} traite) après le dernier traitement. Pour toute autre routine de traite, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'après la même période à partir du dernier traitement (par exemple, avec 3 traites par jour, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'à partir de la 8 ^{ème} traite). En combinaison avec SYNULOX RTU: Viande: 42 jours. Lait: 80 heures
Italie	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italie	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammary suspension	Bovins	Viande : 4 jours Lait : 108 heures

Etat Membre UE/EEA	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Dénomination	Substance active	Dosage	Forme Pharmaceutique	Espèces cibles	Temps d'attente (viande et lait)
Lettonie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait (vaches traites 2 fois par jour): 60 heures (la 5 ^{ème} traite) après le dernier traitement. Pour toute autre routine de traite, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'après la même période à partir du dernier traitement (par exemple, avec 3 traites par jour, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'à partir de la 8 ^{ème} traite). En combinaison avec SYNULOX RTU: Viande: 42 jours. Lait: 60 heures
Lituanie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait: 60 heures En combinaison avec SYNULOX RTU: Viande: 42 jours. Lait: 60 heures.
Norvège	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlande	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Emulsion intramammaire	Bovins	Viande: 6 jours Lait: 5 jours

Etat Membre UE/EEA	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Dénomination	Substance active	Dosage	Forme Pharmaceutique	Espèces cibles	Temps d'attente (viande et lait)
Pologne	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Pologne	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	Suspension intramammaire	Bovins	Viande et abats: 4 jours Lait: 60 heures
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	Suspension intramammaire	Bovins	Viande et abats: 14 jours Lait: 2 jours
Roumanie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	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	Suspension intramammaire	Bovins	Viande et abats: 7 jours Lait: 60 heures En combinaison avec SYNULOX RTU: Viande: 42 jours. Lait: 14 jours.
Slovaquie	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slovaquie	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait: 84 heures (7 traites)
Slovénie	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxembourg	SYNULOX LC intramamarna suspenzija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande et abats: 7 jours Lait: 60 heures

Etat Membre UE/EEA	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Dénomination	Substance active	Dosage	Forme Pharmaceutique	Espèces cibles	Temps d'attente (viande et lait)
Espagne	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Espagne	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait: 60 heures ou 5 lactations
Pays-Bas	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays-Bas	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait: 4 jours
Royaume-Uni	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspension intramammaire	Bovins	Viande: 7 jours Lait (vaches traites 2 fois par jour): 60 heures (la 5 ^{ème} traite) après le dernier traitement. Pour toute autre routine de traite, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'après la même période à partir du dernier traitement (par exemple, avec 3 traites par jour, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'à partir de la 8 ^{ème} traite). En combinaison avec SYNULOX RTU: Viande: 42 jours. Lait: 60 heures

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Synulox Lactating Cow et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

Synulox Lactating Cow et noms associés est une suspension huileuse de couleur crème pâle à chamois contenant de l'amoxicilline, de l'acide clavulanique et de la prednisolone dans une base conçue pour se disperser rapidement dans le lait. Le produit se présente sous forme de seringues intramammaires à usage unique contenant 200 mg d'amoxicilline sous forme d'amoxicilline trihydraté, 50 mg d'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium et 10 mg de prednisolone dans 3 g de suspension.

Le produit est destiné au traitement de la mastite clinique bovine chez les vaches en lactation et notamment des cas d'infections liées aux agents pathogènes suivants:

- *Staphylococci* (y compris les souches productrices de β -lactamase),
- *Streptococci* (y compris *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (y compris les souches productrices de β -lactamase).

En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres en ce qui concerne l'autorisation de Synulox Lactating Cow et noms associés et des différences dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament tel qu'il a été autorisé dans les États membres, l'affaire a été transmise au CVMP le 26 mars 2010 par la Belgique et le Danemark au titre de l'article 34, paragraphe 1, de la Directive 2001/82/CE.

La raison des décisions nationales divergentes concernant l'autorisation des produits était principalement la justification de l'association amoxicilline/acide clavulanique/prednisolone pour le traitement de la mastite bovine.

Il a été demandé au CVMP en particulier:

1. d'évaluer si l'efficacité de Synulox Lactating Cow et noms associés a été démontrée pour la mastite bovine chez les vaches en lactation;
2. si l'efficacité est confirmée, d'évaluer si l'efficacité de l'association amoxicilline/acide clavulanique/prednisolone est supérieure à celle du traitement par l'association amoxicilline/acide clavulanique seule;
3. d'examiner si le rapport bénéfice/risque de ce produit est positif et, si ce n'est pas le cas, si les autorisations de mise sur le marché doivent être (i) modifiées, (ii) retirées ou (iii) suspendues pour des raisons de sécurité et d'efficacité.

Les principaux points de disharmonie dans les RCP existants concernaient:

- les indications,
- la posologie,
- les temps d'attente.

2. Discussion des données disponibles

Effacité contre les agents pathogènes cibles

L'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique présente une activité antimicrobienne à large spectre, y compris contre les organismes producteurs de β -lactamase. D'après les données pharmacodynamiques fournies, les agents pathogènes revendiqués comme cibles sont sensibles à l'association acide clavulanique/amoxicilline. Selon les données anciennes et récentes, l'incidence d'agents pathogènes producteurs de β -lactamase, c'est-à-dire *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* isolés de cas de mastite bovine, peut être considérée comme étant élevée dans certaines régions.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour un certain nombre d'agents pathogènes différents, responsables de mastites dans plusieurs États membres de l'UE, et donc pour plusieurs conditions différentes d'élevage, ont été examinées. Globalement, la sensibilité *in vitro* de la plupart des agents pathogènes de la mastite était très élevée. L'ajout d'acide clavulanique à l'amoxicilline est bénéfique pour l'efficacité contre les agents pathogènes de la mastite et a eu pour effet de réduire fortement la CMI pour les agents pathogènes cibles par rapport à celle de l'amoxicilline seule.

Des études pharmacocinétiques réalisées sur le produit fini ont révélé des concentrations individuelles d'amoxicilline dans le lait supérieures à la CMI₉₀ (2 $\mu\text{g/ml}$) pour *Staphylococcus aureus* jusqu'à 12 heures après la dernière infusion. Pour *Escherichia coli*, les taux individuels d'amoxicilline dans le lait étaient supérieurs à la CMI₉₀ (16 $\mu\text{g/ml}$) pendant une durée couvrant les deux premières infusions. Après la troisième infusion, la CMI₉₀ d'*Escherichia coli* était atteinte pendant au moins 10 heures et les taux étaient en partie acceptables à 12 heures. Après 24 heures, les taux étaient trop faibles par rapport à la MIC₉₀.

Deux essais cliniques ont été présentés pour Synulox Lactating Cow et noms associés:

- L'efficacité du produit dans le traitement de la mastite clinique chez des vaches laitières en lactation a été comparée à celle d'un autre médicament vétérinaire autorisé au Royaume-Uni. Le produit de comparaison a été autorisé pour des indications similaires (*Staphylococci*, *Streptococci*, *Escherichia coli*), mais présente une composition différente (pénéthamate, dihydrostreptomycine, framycétine et prednisolone) et un intervalle différent entre les administrations (24 heures pour le produit de comparaison au lieu de 12 heures pour Synulox Lactating Cow). Aucune différence statistique n'a été démontrée, ni clinique, ni bactériologique, entre les deux produits. L'efficacité de Synulox Lactating Cow n'était pas inférieure à celle du produit de comparaison. Il a toutefois été noté que l'effet d'auto-guérison n'a pas été pris en compte en ce qui concerne les cas à *Escherichia coli*.
- Dans une autre étude, l'efficacité de Synulox Lactating Cow dans le traitement de la mastite clinique chez la vache laitière allaitante a été comparée à celle d'un autre médicament vétérinaire autorisé en France. Le produit de comparaison présentait une composition différente (association cloxacilline-ampicilline). Synulox Lactating Cow n'était pas inférieur au produit de comparaison, du point de vue clinique et bactériologique, en ce qui concerne l'efficacité contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* et les bactéries Gram négatives.

Il a été montré que Synulox Lactating Cow était efficace contre les principaux agents pathogènes de la mastite: *Staphylococci*, *Streptococci* et *Escherichia coli*. Cependant, l'effet d'auto-guérison n'a pas été pris en compte pour les infections à *Escherichia coli*.

La revue de la littérature sur le niveau actuel de résistance à l'association amoxicilline/acide clavulanique chez les agents pathogènes de la mastite cliniquement importante indique que la résistance reste faible.

L'examen général indique que durant les six années couvertes par les données des Pays-Bas, il n'y avait pas d'élément indiquant des augmentations significatives et régulières des CMI de l'association amoxicilline/acide clavulanique et des céphalosporines.

Il y a peu de signes d'une augmentation réelle de la résistance à l'association amoxicilline/acide clavulanique chez les *E. coli* de la mastite isolés dans plusieurs pays européens. Les isolats de souches productrices de BLSE identifiés, en particulier à partir d'agents pathogènes de la mastite, ne semblent pas en augmentation à une vitesse suscitant une inquiétude majeure.

Concernant le risque pour la santé publique, les bactéries gastro-intestinales ne sont pas exposées de façon significative à l'antimicrobien après une telle administration intramammaire et le lait est (presque toujours) pasteurisé avant la consommation humaine, de sorte que le risque pour la santé humaine que présentent les agents pathogènes résistants potentiels après le traitement intramammaire est très largement inférieur à celui qui résulterait d'une utilisation systémique.

Malgré les conclusions relatives à l'efficacité de la prednisolone, l'association a été jugée efficace contre les agents pathogènes revendiqués. Concernant l'efficacité contre *Escherichia coli*, il est reconnu que le produit peut ne pas être indiqué en cas d'auto-guérison.

Par conséquent, le CVMP a accepté les indications suivantes pour le produit:

*«À utiliser dans les cas cliniques de mastite, notamment dans les cas d'infections liées aux agents pathogènes suivants:
Staphylococci (y compris les souches productrices de β -lactamase),
Streptococci (y compris *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*),
Escherichia coli (y compris les souches productrices de β -lactamase).»*

Comme il est en général recommandé de traiter la mastite clinique en premier lieu avec un agent antimicrobien à spectre étroit et si possible après un diagnostic bactériologique, il a été proposé d'inclure dans le RCP des recommandations pour une utilisation prudente.

En conséquence, le CVMP a considéré que les recommandations pour une utilisation prudente figurant dans le RCP à la rubrique 4.5 Précautions particulières d'emploi, doivent être modifiées comme suit:

«Le produit doit être utilisé uniquement pour le traitement de la mastite clinique. L'utilisation du produit doit être fondée sur des informations épidémiologiques locales (régionales, obtenues au niveau des exploitations) relatives à la sensibilité des bactéries cibles et tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles et locales. L'utilisation du produit doit reposer de préférence sur des tests de sensibilité. Éviter d'utiliser le produit dans des troupeaux dans lesquels aucune souche de Staphylococci productrice de β -lactamase n'a été isolée. Les vétérinaires doivent s'efforcer d'utiliser des antibiotiques à spectre étroit, si possible. Une utilisation inappropriée du produit peut augmenter la prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques β -lactamines et diminuer l'efficacité du traitement par des antibiotiques β -lactamines, en raison d'une résistance croisée possible.»

Concernant la possibilité d'un traitement associé par Synulox RTU, il n'a pas été fourni de données étayant cette recommandation. Le CVMP a donc accepté la proposition des titulaires des autorisations de mise sur le marché de retirer une telle recommandation des informations sur le produit.

Valeur ajoutée de la prednisolone dans l'association

L'actuel RCP indique que la prednisolone a une action anti-inflammatoire, qui aide à réduire l'inflammation et le gonflement potentiellement destructeurs liés à la mastite, sans modifier la réponse des globules blancs à l'infection. Une étude pharmacocinétique a démontré que la prednisolone n'a pas

de temps de résidence prolongé dans le lait ou la mamelle (environ 8 à 10 heures après l'infusion, les taux de prednisolone étaient inférieurs à 1µg/ml).

Des études expérimentales ont été présentées à l'appui de cette déclaration.

Dans une procédure de provocation à *Streptococcus uberis*, une administration unique du produit a réduit le gonflement de la mamelle 4 et 6 heures après le traitement, mais aucune action significative sur la réponse cellulaire n'a été observée.

La prednisolone administrée avant la procédure de provocation à l'endotoxine d'*Escherichia coli* peut réduire la taille du quartier à certains moments au cours des 8 heures qui suivent.

Dans une procédure de provocation à *Staphylococcus aureus*, une réduction de l'induration de la mamelle, de son gonflement et de l'inflammation a été observée à certains moments après l'administration du produit. La différence moyenne entre les nombres de globules blancs n'était pas significative pour les temps de prélèvement après l'administration du traitement, ce qui suggère que les faibles taux de prednisolone ne modifiaient pas de manière sensible les nombres de globules blancs.

Alors que ces études expérimentales montraient un effet positif de la prednisolone sur l'inflammation de la mamelle à certains moments après le traitement, il y avait des défauts statistiques (faibles nombres de vaches incluses dans les études, absence d'analyses statistiques groupées d'ensembles de données) faisant qu'il était impossible de tirer des conclusions quant à l'importance des effets observés.

Sur la base des deux essais cliniques décrits ci-dessus, il n'a pas été possible de tirer une conclusion concernant la valeur ajoutée de la prednisolone, en raison de l'absence de comparaison avec un produit renfermant de l'amoxicilline/acide clavulanique sans prednisolone.

Par conséquent, alors que la rémission clinique et la guérison bactériologique ont été démontrées pour la formulation, il a été estimé que les titulaires des autorisations de mise sur le marché n'avaient pas démontré l'efficacité de la prednisolone dans l'association.

Le bénéfice de la prednisolone est considéré comme étant indirect et probablement de courte durée. L'administration intramammaire de prednisolone ne semble pas modifier les fonctions des neutrophiles. Aucun effet immunomodulateur de la prednisolone n'a été observé.

La tolérance de la formulation du produit était acceptable.

En conclusion, les titulaires des autorisations de mise sur le marché n'ont pas pu démontrer l'efficacité de la prednisolone ajoutée à l'association. Un effet clinique anti-inflammatoire positif de la prednisolone reste donc discutable. Cependant, la présence de prednisolone dans le produit ne présente pas de risque pour la santé publique ou animale.

En conséquence, le CVMP a estimé que, dans la mesure où la valeur ajoutée de la prednisolone présente dans le produit n'a pas été démontrée, la formulation suivante figurant dans le RCP à la rubrique 5. Propriétés pharmacologiques: «*La prednisolone est un glucocorticoïde présentant des propriétés anti-inflammatoires. Après infusion intramammaire, la prednisolone peut induire une réduction des signes locaux d'inflammation (gonflement et taille subséquente du quartier infecté)*» doit être remplacée par «*La prednisolone est un corticostéroïde anti-inflammatoire.*»

Harmonisation de la posologie

La posologie a été justifiée par les deux essais cliniques réalisés au Royaume-Uni et en France (voir ci-dessus).

Le contenu d'une seringue doit être infusé dans chaque quartier infecté via le canal du trayon, immédiatement après la traite, à des intervalles de 12 heures lors de trois traites consécutives.

Cependant, il est reconnu que dans les cas d'infections dues à *Staphylococcus aureus*, une durée plus longue de traitement antibactérien peut être nécessaire.

Compte tenu du fait qu'aucune donnée spécifique au produit n'a été présentée pour étayer l'efficacité d'une durée prolongée du traitement, la recommandation suivante a été incluse dans le RCP à la rubrique 4.9 Posologie et voie d'administration:

«Dans les cas d'infections dues à Staphylococcus aureus, il peut être nécessaire de prolonger la durée du traitement antibactérien. La durée totale du traitement doit donc être fixée par le vétérinaire, mais doit être suffisante pour assurer la guérison complète de l'infection intramammaire.»

Une prolongation de la durée de traitement n'aurait pas d'incidence sur les temps d'attente recommandés pour la viande et le lait.

Harmonisation des temps d'attente

Viande et abats:

Le temps d'attente a été justifié par une étude d'épuisement des résidus, dans laquelle 20 vaches ont reçu une infusion du contenu d'un système d'injection de Synulox Lactating Cow par quartier dans l'ensemble des quatre quartiers de la mamelle à des intervalles de 12 heures, après trois traites consécutives. Les animaux ont été abattus 12, 24, 36, 48 et 72 heures après le dernier traitement. Les concentrations en amoxicilline, acide clavulanique et prednisolone ont été déterminées sur les prélèvements de tissus par la méthode HPLC validée. Les résidus d'amoxicilline constituaient le facteur limitant dans le foie et les reins. Alors qu'un temps d'attente de 3 jours a pu être déduit de l'ensemble de données, les titulaires des autorisations ont recommandé un temps d'attente de 7 jours. Le temps d'attente supérieur à la durée nécessaire ménage une marge de sécurité qui couvre toute inquiétude concernant les cas de durée de traitement prolongée.

Lait:

Le temps d'attente pour le lait a été justifié par deux études d'élimination des résidus. Dans la première étude réalisée chez 8 vaches laitières en lactation, l'amoxicilline était le principe actif limitant pour la détermination du temps d'attente, qui, d'après ces données, doit être fixé à 7 traites (84 heures).

Dans la seconde étude, 20 vaches laitières en lactation en bonne santé ont été traitées 3 fois, par voie intramammaire, avec le produit à tester à la dose d'une seringue infusée dans chaque quartier via le canal du trayon, immédiatement après la traite, pendant 3 traites consécutives. Les échantillons de lait ont été collectés chez chaque animal juste avant l'administration du produit à tester, puis, pour les 16 traites suivantes, en commençant 12 heures après le dernier traitement. Des déterminations analytiques des résidus marqueurs ont été effectuées par chromatographie liquide de haute performance. L'amoxicilline était le principe actif limitant pour la détermination du temps d'attente dans le lait. Les valeurs étaient inférieures aux limites maximales de résidus à partir de la 5^e traite et la demi-vie a été estimée à moins de 12 heures.

En utilisant la méthode de calcul du temps la plus prudente assurant une concentration sûre et en incluant la 5^e traite dans les calculs, il a été calculé un temps d'attente de 6,1 traites ou 73,4 heures, arrondies à 7 traites ou 84 heures.

Sur la base du scénario du cas le plus défavorable, dans lequel tous les quartiers sont traités conformément à la posologie recommandée, le temps de rétention de 84 heures ou 7 traites, comme le préconisent les titulaires des autorisations de mise sur le marché, a été considéré comme étant acceptable. Comme il n'a pas été observé de bioaccumulation dans le lait, une durée de traitement prolongée n'aurait aucun impact sur le temps d'attente.

En conclusion, les données d'élimination des résidus justifient les temps d'attente de 84 heures pour le lait et de 7 jours pour la viande et les abats.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Synulox Lactating Cow et noms associés est une suspension huileuse de couleur crème pâle à chamois contenant de l'acide clavulanique, de l'amoxicilline et de la prednisolone dans une base conçue pour se disperser rapidement dans le lait. Le produit se présente sous forme de seringues intramammaires à usage unique contenant 50 mg d'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium, 200 mg d'amoxicilline sous forme d'amoxicilline trihydraté et 10 mg de prednisolone dans 3 g de suspension.

Le produit est formulé pour le traitement de la mastite clinique bovine chez les vaches en lactation.

Le produit est efficace en ce qui concerne les indications revendiquées, le traitement de la mastite clinique bovine chez les vaches en lactation et notamment des cas d'infections liées aux agents pathogènes suivants:

- *Staphylococci* (y compris les souches productrices de β -lactamase),
- *Streptococci* (y compris *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (y compris les souches productrices de β -lactamase).

Un examen de la sensibilité des agents pathogènes de la mastite à l'association amoxicilline-acide clavulanique indique que les principales causes bactériennes de mastite bovine restent sensibles au clavulanate renforcé par l'amoxicilline.

Concernant le risque pour la santé publique, les bactéries gastro-intestinales ne sont pas exposées de façon significative à l'antimicrobien après une telle administration intramammaire et le lait est (presque toujours) pasteurisé avant la consommation humaine, de sorte que le risque pour la santé humaine que présentent les agents pathogènes résistants potentiels après le traitement intramammaire est très largement inférieur à celui qui résulterait d'une utilisation systémique.

En ce qui concerne le risque de la prednisolone, la tolérance de la formulation du produit est acceptable. L'administration intramammaire de prednisolone ne semble pas modifier les fonctions des neutrophiles. Aucun effet immunomodulateur de la prednisolone n'a été observé.

Alors que la valeur ajoutée clinique de la prednisolone dans Synulox Lactating Cow reste discutable, aucun risque engendré par son utilisation n'a été identifié lors des essais cliniques ni dans le cadre de la pharmacovigilance.

Les temps d'attente de 84 heures pour le lait et de 7 jours pour la viande et les abats étaient suffisamment justifiés.

Des recommandations appropriées pour une utilisation prudente du produit ont été formulées.

Dans la mesure où il a été montré que le produit est efficace dans l'indication revendiquée et qu'aucun risque n'a été identifié concernant son utilisation lors des essais cliniques ni dans le cadre de la pharmacovigilance, le rapport bénéfice/risque est jugé positif.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- le CVMP a pris en compte l'objet principal de la saisine concernant l'efficacité du produit pour le traitement de la mastite bovine chez les vaches en lactation et la valeur ajoutée de la prednisolone présente dans le produit;
- le CVMP a examiné le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché et a tenu compte de toutes les données présentées,

le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque global de ce produit reste positif, sous réserve des modifications recommandées concernant les informations sur le produit. Par conséquent, le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Synulox Lactating Cow et noms associés (*voir Annexe I*).

Annex III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Nom du produit (A compléter au niveau national)

Suspension intramammaire pour vaches en lactation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principes actifs :

1 seringue (3 g) contient :

Amoxicilline (sous forme de trihydrate)	200 mg
Acide clavulanique (sous forme de sel de potassium)	50 mg
Prednisolone	10 mg

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension intramammaire

Suspension huileuse de couleur chamois, crème pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins (vaches en lactation).

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Mammites cliniques dont les cas associées à des infections avec les pathogènes suivants :

Staphylocoques (dont les souches productrices de β -lactamases)

Streptocoques (dont *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*)

Escherichia coli (dont les souches productrices de β -lactamases)

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les animaux connus comme étant hypersensibles aux antibiotiques de la famille des β -lactamines.

4.4 Mises en garde particulières

Ne pas utiliser dans les cas associés à *Pseudomonas*.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Nettoyer la mamelle avec un désinfectant approprié avant le traitement.

Recommandations pour un usage raisonné

Le produit ne doit être utilisé que pour le traitement de mammites cliniques.

L'utilisation du produit doit être basée sur l'information épidémiologique locale (région, élevage) concernant la susceptibilité des bactéries cibles et doit prendre en compte les politiques officielles et locales sur l'utilisation des antibiotiques.

Dans la mesure du possible, le produit ne devrait être utilisé qu'après avoir réalisé un test de sensibilité.

Eviter d'utiliser ce produit dans les troupeaux dans lesquels aucune souche de Staphylocoques productrice de β -lactamases n'a été isolée.

Les vétérinaires devraient utiliser des antibiotiques à spectre étroit dans la mesure du possible. L'utilisation inappropriée de ce produit peut augmenter la prévalence de bactéries résistantes aux β -lactamines et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres β -lactamines, compte tenu de possibles résistances croisées.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent provoquer une hypersensibilité (allergie) à la suite de leur injection, inhalation, ingestion ou au contact de la peau. L'hypersensibilité aux pénicillines peut conduire à des réactions croisées avec les céphalosporines et réciproquement. Les réactions allergiques à ces substances peuvent occasionnellement être graves.

Ne pas manipuler ce produit si vous êtes sensible ou s'il vous a été conseillé de ne pas travailler avec une telle préparation.

Manipuler ce produit avec soin, selon les précautions recommandées, afin d'éviter toute exposition.

Si, à la suite d'une exposition, vous développez des symptômes comme un érythème cutané, consultez un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage. Un œdème du visage, des lèvres, des yeux ou une difficulté respiratoire sont des réactions plus sévères qui nécessitent une consultation médicale d'urgence.

Se laver les mains après utilisation.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Aucun connu.

4.7 Utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte

Aucune précaution particulière.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Aucune connue.

4.9 Posologie et voie d'administration

Avant d'infuser le produit, l'embout du trayon doit être nettoyé et désinfecté.

Infuser le contenu d'une seringue dans chaque quartier infecté, par le canal du trayon, immédiatement après la traite, à 12 heures d'intervalle, pendant 3 traites consécutives.

En cas d'infection causée par *Staphylococcus aureus*, une antibiothérapie plus longue peut être requise. Ainsi, la durée totale du traitement dépend des recommandations du vétérinaire, mais celui-ci doit être suffisamment long pour assurer la récupération complète de l'infection intramammaire.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Aucun effet indésirable n'est attendu après un surdosage accidentel.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats : 7 jours

Lait : 84 heures. Chez des vaches traitées deux fois par jour, le lait destiné à la consommation humaine ne peut être utilisé qu'à partir de la 7^{ème} traite après la fin du traitement. Pour toute autre routine de

traite, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'après la même période à partir du dernier traitement (par exemple, avec 3 traites par jour, le lait ne peut être utilisé pour la consommation humaine qu'à partir de la 11^{ème} traite).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

L'amoxicilline est un antibiotique bactéricide à large spectre de la famille des β -lactamines. L'acide clavulanique est un inhibiteur de β -lactamases. Cette combinaison est efficace contre les bactéries productrices de β -lactamases. .

La prednisolone est un corticoïde anti-inflammatoire.

In vitro, l'amoxicilline et la prednisolone combinés sont actifs contre un large spectre de bactéries cliniquement significatives, dont les bactéries suivantes couramment associées aux mammites bovines: Staphylocoques (dont les souches productrices de β -lactamases)
Streptocoques (dont *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*)
Arcanobactéries (dont *A. pyogenes*)
Escherichia coli (dont les souches productrices de β -lactamase)

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Calcium sodium aluminosilicate (sec)
Huile minérale (Formule A)

Formule A:

Cire émulsifiante
Paraffine molle blanche
Paraffine liquide légère

6.2 Incompatibilités

Aucune connue.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver dans un endroit sec.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Seringues en polyéthylène de base densité conditionnées en boîtes de 3, 12, 24 ou 300 seringues.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation des déchets.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A compléter au niveau national

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A compléter au niveau national

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION OU DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A compléter au niveau national

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

A compléter au niveau national

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Nom du produit (A compléter au niveau national) Suspension intramammaire pour vaches en lactation

2. LISTE DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) ET D'AUTRES SUBSTANCES

1 seringue (3 g) contient :

Principes actifs :

Amoxicilline (sous forme de trihydrate)	200 mg
Acide clavulanique (sous forme de sel de potassium)	50 mg
Prednisolone	10 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension intramammaire

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

3 seringues
12 seringues
24 seringues
300 seringues

5. ESPÈCES CIBLES

Bovins (vaches en lactation)

6. INDICATION(S)

Traitement des mammites cliniques associées à des infections avec les pathogènes suivants :
Staphylocoques (dont les souches productrices de β -lactamases)
Streptocoques (dont *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*)
Escherichia coli (dont les souches productrices de β -lactamases)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramammaire.
Lire la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :

Viande et abats : 7 jours

Lait : 84 heures (7 traites avec une routine de traite de deux fois par jour ou 11 traites avec une routine de traite de 3 fois par jour).

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Le produit ne doit être utilisé que pour le traitement de mammites cliniques.

Le produit ne devrait être utilisé qu'après avoir réalisé un test de sensibilité.

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMPTION

PER

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver dans un endroit sec.

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation des déchets.

13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, le cas échéant

À usage vétérinaire. A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS »

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A compléter au niveau national

16. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A compléter au niveau national

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringues de polyéthylène

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Nom du produit (A compléter au niveau national) Suspension intramammaire pour vaches en lactation

2. QUANTITÉ DE(S) PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Amoxicilline	200 mg
Acide clavulanique	50 mg
Prednisolone	10 mg

3. CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU EN NOMBRE DE DOSES

Une dose (3 g)

4. VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramammaire

5. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :
Viande et abats : 7 jours
Lait : 84 heures

6. NUMÉRO DU LOT

Lot

7. DATE DE PÉREMPTION

PER

8. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE»

À usage vétérinaire.

NOTICE

Nom du produit (A compléter au niveau national), Suspension intramammaire pour vaches en lactation

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

A compléter au niveau national

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Nom du produit (A compléter au niveau national), Suspension intramammaire pour vaches en lactation

3. LISTE DE DES SUBSTANCES ACTIVES ET AUTRES INGRÉDIENTS

Principes actifs :

1 seringue (3 g) contient :

Amoxicilline (sous forme de trihydrate)	200 mg
Acide clavulanique (sous forme de sel de potassium)	50 mg
Prednisolone	10 mg

4. INDICATION(S)

Mammites cliniques dont les cas associées à des infections avec les pathogènes suivants :

Staphylocoques (dont les souches productrices de β -lactamases)

Streptocoques (dont *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* et *S. uberis*)

Escherichia coli (dont les souches productrices de β -lactamases)

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser chez les animaux connus comme étant hypersensibles aux antibiotiques de la famille des β -lactamines.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun connu.

Si vous constatez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas sur cette notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Bovins (vaches en lactation)

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Infuser le contenu d'une seringue dans chaque quartier infecté, par le canal du trayon, immédiatement après la traite, à 12 heures d'intervalle, pendant 3 traites consécutives.

En cas d'infection causée par *Staphylococcus aureus*, une antibiothérapie plus longue peut être requise. Ainsi, la durée totale du traitement dépend des recommandations du vétérinaire, mais celui-ci doit être suffisamment long pour assurer la récupération complète de l'infection intramammaire.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

L'extrémité du trayon doit être nettoyée et désinfectée avant l'infusion du produit.
Nettoyer la mamelle avec un désinfectant approprié avant le traitement.

10. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats : 7 jours

Lait : 84 heures (7 traites avec une routine de traite de deux fois par jour ou 11 traites avec une routine de traite de 3 fois par jour).

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver dans un endroit sec.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette après PER

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Recommandations pour un usage raisonné

Le produit ne doit être utilisé que pour le traitement de mammites cliniques.

L'utilisation du produit doit être basée sur l'information épidémiologique locale (région, élevage) concernant la susceptibilité des bactéries cibles et doit prendre en compte les politiques officielles et locales sur l'utilisation des antibiotiques.

Dans la mesure du possible, le produit ne devrait être utilisé qu'après avoir réalisé un test de sensibilité.

Eviter d'utiliser ce produit dans les troupeaux dans lesquels aucune souche de Staphylocoques productrice de β -lactamases n'a été isolée. Les vétérinaires devraient utiliser des antibiotiques à spectre étroit dans la mesure du possible.

L'utilisation inappropriée de ce produit peut augmenter la prévalence de bactéries résistantes aux β -lactamines et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres β -lactamines, compte tenu de possibles résistances croisées.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent provoquer une hypersensibilité (allergie) à la suite de leur injection, inhalation, ingestion ou au contact de la peau. L'hypersensibilité aux pénicillines peut conduire à des réactions croisées avec les céphalosporines et réciproquement. Les réactions allergiques à ces substances peuvent occasionnellement être graves.

Ne pas manipuler ce produit si vous êtes sensible ou s'il vous a été conseillé de ne pas travailler avec une telle préparation.

Manipuler ce produit avec soin, selon les précautions recommandées, afin d'éviter toute exposition.

Si, à la suite d'une exposition, vous développez des symptômes comme un érythème cutané, consultez un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage. Un œdème du visage, des lèvres, des yeux ou une difficulté respiratoire sont des réactions plus sévères qui nécessitent une consultation médicale d'urgence.

Se laver les mains après utilisation.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DECHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation des déchets.

14. DATE DE LA DERNIERE NOTICE APPROUVEE

A compléter au niveau national

15. AUTRES INFORMATIONS

A compléter au niveau national