

I pielikums

Nosaukumu saraksts, farmaceutiskā forma, veterināro zāļu stiprums, dzīvnieku sugas, ierobežojumu periods, reģistrācijas apliecību īpašnieki dalībvalstīs

ES/EEZ dalībvalsts nosaukums	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Aktīvās vielas	Stiprums	Farmaceitiskā forma	Mērķa sugas	Ierobežojumu periods (gaļai un pienam)
Austrija	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Austrija	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai un blakusproduktiem: 4 dienas, pienam: 3 dienas
Bulgārija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 days Pienam: 60 stundas Kombinācijā ar SYNULOX RTU: Gaļai: 42 dienas. Pienam 60 stundas.
Kipra	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psichiko Athens Grieķija	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Pārtikā patērējamai gaļai: 4 dienas Pienam: 72 stundas
Čehijas republika	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Čehijas republika	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam: 84 stundas (7 slaukšanas reizes)
Francija	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francija	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam: 2 dienas
Grieķija	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Grieķija	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 3 dienas Pienam: 72 stundas

ES/EEZ dalībvalsts nosaukums	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Aktīvās vielas	Stiprums	Farmaceutiskā forma	Mērķa sugas	Ierobežojumu periods (gaļai un pienam)
Ungārija	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Ungārija	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Pārtikā patērējamai gaļai: 4 dienas Milk: 60 stundas
Īrija	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Īrija	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai un blakusproduktiem: 7 dienas Pienam: 60 stundas Gaļai: 7 dienas Pienam (govis slauktas divas reizes dienā): 60 stundas (t.i., 5. slaušanas reizē) pēc pēdējās ārstēšanas. Ja ir cits slaušanas režīms, pienu cilvēku uzturā drīkst lietot pēc tāda paša laika posma pēc pēdējās ārstēšanas (piemēram, trīsreizējas slaušanas gadījumā pienu cilvēku uzturā drīkst lietot 8. slaušanas reizē). Kombinācijā ar SYNULOX RTU: Gaļai: 42 dienas. Pienam: 80 stundas.
Itālija	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Itālija	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 4 dienas Pienam: 108 stundas

ES/EEZ dalībvalsts nosaukums	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Aktīvās vielas	Stiprums	Farmaceitiskā forma	Mērķa sugas	Ierobežojumu periods (gaļai un pienam)
Latvija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	Synulox LC Suspensija ievadīšanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam (govis slauktas divas reizes dienā): 60 stundas (t.i., 5. slaušanas reizē) pēc pēdējās ārstēšanas. Ja ir cits slaušanas režīms, pienu cilvēku uzturā drīkst lietot pēc tāda paša laika posma pēc pēdējās ārstēšanas (piemēram, trīsreizējas slaušanas gadījumā pienu cilvēku uzturā drīkst lietot 8. slaušanas reizē). Kombinācijā ar SYNULOX RTU: Gaļai: 42 dienas. Pienam: 60 stundas.
Lietuva	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	SYNULOX LC, intramaminē suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam: 60 stundas Kombinācijā ar SYNULOX RTU: Gaļai: 42 dienas. Pienam: 60 stundas.
Norvēģija	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Somija	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	emulsija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 6 dienas Pienam: 5 dienas

ES/EEZ dalībvalsts nosaukums	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Aktīvās vielas	Stiprums	Farmaceitiskā forma	Mērķa sugas	Ierobežojumu periods (gaļai un pienam)
Polija	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polija	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	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai un blakusproduktiem: 4 dienas Pienam: 60 stundas
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugāle	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai un blakusproduktiem: 14 dienas Pienam: 2 dienas
Rumānija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	SYNULOX LC, amoxicilinā, 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	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai un blakusproduktiem: 7 dienas Pienam: 60 stundas Kombinācijā ar SYNULOX RTU: Gaļai: 42 dienas. Pienam: 14 dienas.
Slovākijas republika	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slovākijas republika	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam: 84 stundas (7 slaukšanas reizes)
Slovēnija	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luksemburga	SYNULOX LC intramamarna suspensija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai un blakusproduktiem: 7 dienas Pienam: 60 stundas

ES/EEZ dalībvalsts nosaukums	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Aktīvās vielas	Stiprums	Farmaceutiskā forma	Mērķa sugas	Ierobežojumu periods (gaļai un pienam)
Spānija	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spānija	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam: 60 stundas vai 5 slaukšanas reizes
Nīderlande	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nīderlande	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam: 4 dienas
Apvienotā Karaliste	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensija ievadīšanai tesmenī.	Liellopi	Gaļai: 7 dienas Pienam (govis slauktas divas reizes dienā): 60 stundas (t.i., 5. slaukšanas reizē) pēc pēdējās ārstēšanas. Ja ir cits slaukšanas režīms, pienu cilvēku uzturā drīkst lietot pēc tāda paša laika posma pēc pēdējās ārstēšanas (piemēram, trīsreizējas slaukšanas gadījumā pienu cilvēku uzturā drīkst lietot 8. slaukšanas reizē). Kombinācijā ar SYNULOX RTU: Gaļai: 42 dienas. Pienam: 60 stundas.

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta,
marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumiem**

Synulox Lactating Cow un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Synulox Lactating Cow un sinonīmisku nosaukumu zāles ir gaišs krēms/dzeltenbrūna eļļaina suspensija, kas satur amoksicilīnu, klavulānskābi un prednizolonu pamatvielā, kas veidota tā, lai ātri disperģētu pienā. Preparāts ir pieejams vienreiz lietojamās piena dziedzeros ievadāmās šļircēs, kas satur 200 mg amoksicilīna amoksicilīna trihidrāta veidā, 50 mg klavulānskābes kālija klavulanāta veidā un 10 mg prednizolona 3 g suspensijas.

Preparāts ir paredzēts klīniska liellopu mastīta ārstēšanai laktējošām govīm, ietverot infekciju gadījumus, kas saistīti ar šādiem patogēniem:

- stafilokoki (tostarp β -laktamāzi sintezējoši celmi);
- streptokoki (tostarp *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* un *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (tostarp β -laktamāzi sintezējoši celmi).

Ņemot vērā dažādos nacionālos lēmumus, ko pieņēmušas dalībvalstis par *Synulox Lactating Cows* un sinonīmisku nosaukumu zāļu reģistrāciju un atšķirības starp dalībvalstīs apstiprinātiem preparāta zāļu aprakstiem, Beļģija un Dānija 2010. gada 26. martā nosūtīja lietu CVMP saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 34. panta 1. punktu.

Iemesls dažādiem nacionāliem lēmumiem par preparātu reģistrāciju ietvēra galvenokārt pamatojumu amoksicilīna/klavulānskābes/prednizolona kombinācijas lietošanai liellopu mastīta ārstēšanai.

CVMP tika izteikts lūgums vērtēt šādus specifiskus punktus:

1. novērtēt, vai *Synulox Lactating Cow* un sinonīmisku nosaukumu zālēm ir pierādīta efektivitāte liellopu mastīta ārstēšanā laktējošām govīm;
2. ja efektivitāte ir apstiprināta, novērtēt, vai amoksicilīna/klavulānskābes/prednizolona kombinācija ir labāka nekā ārstēšana tikai ar amoksicilīnu/klavulānskābi,
3. novērtēt, vai šā preparāta ieguvuma/riska attiecība ir pozitīva un, ja tā nav, vai reģistrācijas apliecības ir i) jāgroza, ii) jāatsauc vai iii) jāaptur drošības un efektivitātes apsvērumu dēļ.

Galvenās atšķirīgās sadaļas esošajos zāļu aprakstos bija saistītas ar:

- indikācijām;
- devām;
- ierobežojumu periodiem dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

2. Pieejamo datu apspriešana

Efektivitāte pret mērķa patogēniem

Amoksicilīna un klavulānskābes kombinācijai ir plaša spektra antibakteriālā aktivitāte, ietverot β -laktamāzi sintezējošus mikroorganismus. Saskaņā ar iesniegtajiem farmakodinamikas datiem norādītie patogēni ir jutīgi pret klavulānskābes/amoksicilīna kombināciju. Ņemot vērā agrāk un nesen iegūtos

datu, β -laktamāzi sintezējošu patogēnu, t. i., *Staphylococcus aureus* un *Escherichia coli*, sastopamību liellopu mastīta gadījumos dažos apvidos var uzskatīt par augstu.

Pārskatīja minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIK) vairākiem dažādiem mastīta ierosinātājiem no dažādām ES dalībvalstīm un līdz ar to pārskatīja arī dažādus lopkopības apstākļus. Kopumā *in vitro* jutīgums lielākajai daļai mastīta ierosinātāju bija ļoti liels. Klavulānskābe ir vērtīga piedeva amoksicilīnam, lai nodrošinātu efektivitāti pret mastīta ierosinātājiem, un izraisīja tikai izteiktu amoksicilīna MIK samazināšanos pret mērķa patogēniem.

Farmakokinētikas pētījumi, kas veikti ar gatavu preparātu, atsevišķos gadījumos atklāja amoksicilīna koncentrāciju pienā virs MIC₉₀ (2 µg/ml) pret *Staphylococcus aureus* līdz 12 stundām ilgi pēc pēdējās infūzijas. *Escherichia coli* MIC₉₀ (16 µg/ml) gadījumā amoksicilīna līmenis pienā bija virs MIC₉₀ laika periodam, kas ietver pirmās divas infūzijas. Pēc trešās infūzijas MIC₉₀ pret *Escherichia coli* bija ļoti nodrošināta 10 stundas, un līmeņi pēc 12 stundām bija daļēji pieņemami. Pēc 24 stundām līmenis bija pārāk zems salīdzinājumā ar MIC₉₀.

Synulox Lactating Cow un sinonīmisku nosaukumu zālēm bija iesniegti divi klīniskie pētījumi:

- preparāta efektivitāte klīniskā mastīta ārstēšanā laktējošām piena govīm bija salīdzināta ar citām veterinārām zālēm, kas reģistrētas Apvienotajā Karalistē. Salīdzinošais preparāts bija reģistrēts līdzīgām indikācijām (stafilokoki, streptokoki, *Escherichia coli*), bet tam bija atšķirīgs sastāvs (penetamāts, dihidrostreptomīns, framīcīns un prednizolons) un dažādi lietošanas starplaiki (24 stundas salīdzinošam preparātam, bet 12 stundas *Synulox Lactating Cow*). Klīniski un bakterioloģiski statistiskas atšķirības starp abiem preparātiem nekonstatēja. *Synulox Lactating Cow* nebija sliktāks par salīdzinošo preparātu. Tomēr pieņēma zināšanai, ka pašizārstēšanās efekts attiecībā uz *Escherichia coli* gadījumiem nav ņemts vērā;
- citā pētījumā *Synulox Lactating Cow* efektivitāti klīniskā mastīta ārstēšanai laktējošām piena govīm salīdzināja ar citām Francijā reģistrētām veterinārām zālēm. Salīdzinošam preparātam bija atšķirīgs sastāvs (kloksacilīna-ampicilīna kombinācija). *Synulox Lactating Cow* nebija sliktāks par salīdzinošo līdzekli klīniski un bakterioloģiski, vērtējot efektivitāti pret *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* un gramnegatīvām baktērijām.

Pierādīts, ka *Synulox Lactating Cow* ir efektīvs pret galvenajiem mastīta ierosinātājiem – stafilokokiem, streptokokiem un *Escherichia coli*. Tomēr pašizārstēšanās efektu *Escherichia coli* infekciju gadījumā neapsvēra.

Literatūras pārskats par pašreizējo rezistences līmeni pret amoksicilīnu/klavulānskābi klīniski nozīmīgu mastīta patogēnu vidū liecina, ka rezistence saglabājas zema.

Vispārējais pārskats liecina, ka sešu gadu laikā, ko raksturo Nīderlandē iegūtie dati, nav iegūti pierādījumi par nozīmīgu un pārliecinošu amoksicilīna/klavulānskābes un cefalosporīnu MIK līmeņa palielināšanos.

Iegūts maz pierādījumu par reālu rezistences pret amoksicilīnu/klavulānskābi palielināšanos starp mastītu izraisošām *E. coli*, kas izolētas vairākās Eiropas valstīs. Konstatētie ESBL nesošo celmu izolāti, jo īpaši no mastīta ierosinātājiem nepalielinājās tādā ātrumā, kas izraisītu nozīmīgas bažas.

Attiecībā uz risku sabiedrības veselībai gastrointestinālās baktērijas netiek nozīmīgi pakļautas antibakteriālā līdzekļa iedarbībai pēc šīs ievadīšanas piena dziedzerī un piens (gandrīz vienmēr) pirms lietošanas cilvēka uzturā tiek pastērēts, tādēļ risks cilvēka veselībai, ko rada potenciāli rezistenti patogēni pēc preparāta ievadīšanas piena dziedzerī, ir daudz mazāks nekā tas, kas rastos pēc sistēmiskas lietošanas.

Neraugoties uz secinājumiem par prednizolona efektivitāti, uzskatīja, ka kombinācija ir efektīva pret minētajiem patogēniem. Kas attiecas uz efektivitāti pret *Escherichia coli*, uzskata, ka preparāts var nebūt indicēts pašizārstēšanās gadījumā.

Līdz ar to CVMP vienojās par šādām preparāta indikācijām:

*"Lietošanai klīniskos mastīta gadījumos, tostarp gadījumos, kas saistīti ar šādu patogēnu infekcijām:
stafilokoki (tostarp β -laktamāzi sintezējoši celmi);
streptokoki (tostarp *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* un *S. uberis*);
Escherichia coli (tostarp β -laktamāzi sintezējoši celmi)."*

Tā kā parasti klīnisku mastītu ieteicams pirmām kārtām ārstēt ar šaura darbības spektra antibakteriālu līdzekli un, ja iespējams, pēc bakterioloģiskās diagnozes noteikšanas, ierosināja zāļu aprakstā iekļaut ieteikumus par saprātīgu lietošanu.

Līdz ar to CVMP uzskatīja, ka ieteikumi par saprātīgu lietošanu zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā Īpaša piesardzība lietošanā jāgroza šādā veidā:

"Preparātu drīkst lietot tikai klīniska mastīta ārstēšanai. Preparāta lietošanai jābūt balstītai uz lokālu (reģionālu, fermas līmeņa) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutīgumu un jāņem vērā oficiālo un vietējo antibakteriālo līdzekļu lietošanas politika. Preparāta lietošanu vēlams balstīt uz jutīguma testiem. Jāizvairās no preparāta lietošanas gadījumos, kad nav izolēti β -laktamāzi sintezējoši stafilokoku celmi. Ja iespējams, veterināriem jācenšas izmantot šaura spektra antibiotikas. Nepiemērota preparāta lietošana var palielināt pret β -laktāma antibiotikām rezistentu baktēriju sastopamību un var samazināt ārstēšanas efektivitāti ar β -laktāma antibiotikām, jo ir iespējama krusteniskā rezistence."

Kas attiecas uz kombinētas terapijas iespējamību ar *Synulox RTU*, dati šā ieteikuma atbalstam nebija iesniegti. Tādēļ CVMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinājumu izņemt šādu ieteikumu no preparāta apraksta.

Prednizolona pievienotā vērtība kombinācijā

Pašlaik spēkā esošajā zāļu aprakstā norādīts, ka prednizolonam ir pretiekaisuma darbība, kas palīdz mazināt potenciāli destruktīvo pietūkumu un iekaisumu, kas saistīts ar mastītu, neietekmējot balto asins šūnu atbildes reakciju pret infekciju. Farmakokinētikas pētījumā pierādīts, ka prednizolonam nav pagarināts uzturēšanās laiks pienā/tesmenī (aptuveni 8–10 stundas pēc infūzijas prednizolona līmenis bija mazāks par 1 $\mu\text{g/ml}$).

Ir iesniegti eksperimentālie pētījumi, lai atbalstītu šo apgalvojumu.

Pēc saskares ar *Streptococcus uberis* vienreizēja preparāta lietošana samazināja tesmeņa pietūkumu četras un sešas stundas pēc ārstēšanas, bet nozīmīgu ietekmi uz šūnu atbildes reakciju nekonstatēja.

Pirms *Escherichia coli* endotoksīna iedarbības ievadīts prednizolons var samazināt pupa izmēru dažos laika punktos astoņu stundu laikā.

Pēc saskares ar *Staphylococcus aureus* dažos laika punktos pēc preparāta ievadīšanas novēroja tesmeņa sacietējuma, tesmeņa pietūkuma un iekaisuma samazināšanos. Vidējais leikocītu diferencētais skaits paraugu ņemšanas laikā pēc ārstēšanas būtiski neatšķīrās, kas liecina, ka zems prednizolona līmenis būtiski neietekmēja leikocītu skaitu.

Lai gan šie eksperimentālie pētījumi liecināja par labvēlīgu prednizolona ietekmi uz tesmeņa iekaisumu dažos laika punktos pēc ārstēšanas, bija statistiski trūkumi (neliels iekļauto govju skaits, negrupētas

datu kopu statistiskās analīzes), kas nozīmēja, ka nav iespējams izdarīt secinājumus par novērotās ietekmes nozīmību.

Pamatojoties uz diviem iepriekš aprakstītiem klīniskiem pētījumiem, nebija iespējams izdarīt secinājumu par prednizolona pievienoto vērtību, jo nebija veikts salīdzinājums ar preparātu, kas satur amoksicilīnu/klavulānskābi bez prednizolona.

Tādēļ, lai gan zāļu formai bija pierādīta spēja nodrošināt klīnisku un bakterioloģisku izārstēšanu, uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki nav pierādījuši kombinācijā lietota prednizolona efektivitāti.

Uzskata, ka prednizolona sniegtais ieguvums ir netiešs un paredzams, ka tas būs īslaicīgs. Šķiet, ka prednizolona ievadīšana piena dziedzerī neietekmē neitrofilo leukocītu funkcijas. Imūnmodulējošu prednizolona ietekmi nenovēroja.

Preparāta zaļu formas panesamība bija pieņemama.

Līdz ar to reģistrācijas apliecības īpašnieki nevarēja pierādīt prednizolona efektivitāti, iekļaujot to kombinācijā. Tādēļ jautājums par pozitīvu klīnisku prednizolona pretiekaisuma ietekmi paliek diskutabls. Tomēr prednizolona klātbūtne preparātā nerada risku dzīvniekiem vai sabiedrības veselībai.

Līdz ar to CVMP uzskatīja, ka, ņemot vērā, ka prednizolona pievienotā vērtība preparātā nav pierādīta, formulējums zāļu apraksta 5. apakšpunktā "Farmakoloģiskās īpašības": "*Prednizolons ir glikokortikoīds ar pretiekaisuma īpašībām. Pēc intramammāras infūzijas prednizolons var izraisīt lokālo iekaisuma pazīmju (pietūkuma un turpmāku inficētā pupa izmēra) samazināšanos*" jānomaina ar "*Prednizolons ir pretiekaisuma kortikosteroīds.*".

Devu saskaņošana

Devas atbalstīja divi klīniskie pētījumi, kas veikti Apvienotajā Karalistē un Francijā (lūdzu, skatīt iepriekš).

Vienas šļirces saturs jāievada infūzijas veidā katrā skartajā pupā caur pupa kanālu tūlīt pēc slaukšanas, ar 12 stundu starplaikiem trīs slaukšanas reizes pēc kārtas.

Tomēr uzskata, ka *Staphylococcus aureus* izraisītu infekciju gadījumā var būt nepieciešams ilgāks antibakteriālās terapijas kurss.

Ņemot vērā, ka nav iesniegti preparātam specifiski dati, lai atbalstītu ilgākas ārstēšanas efektivitāti, zāļu apraksta 4.9 apakšpunktā „Devas un lietošanas veids” iekļāva šādu ieteikumu:

"Staphylococcus aureus ierosinātu infekciju gadījumā var būt nepieciešama ilgāka antibakteriālā terapija. Tādēļ kopējais ārstēšanas ilgums jānosaka pēc veterināra ieskatiem, bet tam jābūt pietiekami ilgam, lai nodrošinātu pilnīgu piena dziedzera infekcijas izušanu."

Ilgāka ārstēšana neietekmētu ieteicamos ierobežojuma periodus gaļas un piena izmantošanai cilvēka uzturā.

Ierobežojumu periodu izmantošanai cilvēka uzturā saskaņošana

Gaļa un subprodukti

Ierobežojumu periodu izmantošanai cilvēka uzturā atbalstīja atliekvielu samazināšanās pētījums, kurā 20 govīs saņēma vienu *Synulox Lactating Cow* injektora infūziju katrā pupā visos četros tesmeņa pupos ar 12 stundu starplaikiem pēc 3 secīgām slaukšanām. Dzīvniekus nokāva 12, 24, 36, 48 un 72

stundas pēc pēdējās terapijas devas. Audu paraugus analizēja, lai noteiktu amoksicilīna, klavulānskābes un prednizolona klātbūtni ar validētu *HPLC* metodi. Amoksicilīna atliekvielas bija ierobežojošs faktors attiecībā uz aknām un nierēm. Lai gan no datu kopas iegūts ierobežojumu periods lietošanai cilvēka uzturā trīs dienas, reģistrācijas apliecības īpašnieki ieteica neizmantošanas periodu cilvēka uzturā septiņas dienas. Par nepieciešamo ilgāks neizmantošanas periods cilvēka uzturā nodrošina drošības robežu, kas novērš jebkādas bažas, kas saistītas ar ilgākas ārstēšanas gadījumiem.

Piens

Piena neizmantošanas periodu cilvēka uzturā atbalstīja divi atliekvielu samazināšanās pētījumi. Pirmajā pētījumā, kas veikts astoņām laktējošām piena govīm, amoksicilīns bija ierobežojoša aktīvā viela ierobežojuma perioda noteikšanai, kas saskaņā ar šiem datiem jānosaka kā septiņas slaukšanas reizes (84 stundas).

Otrā pētījumā 20 veselas laktējošas piena govīs ārstēja trīs reizes, pārbaudāmās zāles intramammāri ievadot devā pa vienai šļircei infūzijas veidā katrā pupā caur pupa kanālu tūlīt pēc slaukšanas trīs slaukšanas reizes pēc kārtas. No katra dzīvnieka piena paraugus ņēma tieši pirms pētāmo zāļu ievadīšanas, pēc tam nākamajās 16 slaukšanas reizēs, sākot 12 stundas pēc pēdējās terapijas reizes. Analītisku marķieru atlieku noteikšanu veica ar augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju. Amoksicilīns bija ierobežojoša aktīvā viela ierobežojumu perioda noteikšanai piena izmantošanai uzturā. Vērtības bija zem maksimālās atliekvielu robežas no piektās slaukšanas reizes un aprēķināts, ka pusperiods bija mazāks par 12 stundām.

Izmantojot konservatīvāko metodi, lai aprēķinātu laiku līdz drošas koncentrācijas sasniegšanai, un ietverot aprēķinos piekto slaukšanas reizi, aprēķinātais ierobežojumu periods bija 6,1 slaukšanas reize vai 73,4 stundas, kas ir noapaļots līdz septiņām slaukšanas reizēm vai 84 stundām.

Pamatojoties uz sliktākā gadījuma scenāriju, kad visi pupi ārstēti saskaņā ar ieteikumiem par devām, ierobežojumu periodu 84 stundas vai septiņas slaukšanas reizes, ko ierosināja reģistrācijas apliecības īpašnieki, uzskatīja par pieņemamu. Tā kā biouzkrāšanās pienā nav novērota, ilgākai ārstēšanai nebūtu ietekmes uz ierobežojumu periodu.

Līdz ar to atliekvielu mazināšanās dati atbalsta ierobežojumu periodu izmantošanai uzturā 84 stundas pienam un septiņas dienas gaļai un subproduktiem.

3. Ieguvuma un riska novērtējums

Synulox Lactating Cow un sinonīmisku nosaukumu zāles ir gaišs krēms/dzeltenbrūna eļļaina suspensija, kas satur amoksicilīnu, klavulānskābi un prednizolonu pamatvielā, kas veidota tā, lai ātri disperģētu pienā. Preparāts ir pieejams vienreiz lietojamās piena dziedzeros ievadāmās šļircēs, kas satur 50 mg klavulānskābes kālija klavulanāta veidā; 200 mg amoksicilīna amoksicilīna trihidrāta veidā un 10 mg prednizolona 3 g suspensijas.

Preparāts ir gatavots liellopu klīniskā mastīta ārstēšanai laktējošām govīm.

Preparāts ir efektīvs ierosināto indikāciju gadījumā, klīniska liellopu mastīta ārstēšanai laktējošām govīm, ietverot infekciju gadījumus, kas saistīti ar šādiem patogēniem:

- stafilokoki (tostarp β -laktamāzi sintezējoši celmi);
- streptokoki (tostarp *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* un *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (tostarp β -laktamāzi sintezējoši celmi).

Pārskatot mastīta ierosinātāju jutīgumu pret amoksicilīnu-klavulānskābi, konstatēts, ka nozīmīgākie bakteriālie liellopu mastīta ierosinātāji aizvien ir jutīgi pret amoksicilīnu, kam pievienots klavulanāts.

Attiecībā uz risku sabiedrības veselībai gastrointestinālās baktērijas netiek nozīmīgi pakļautas antibakteriālā līdzekļa iedarbībai pēc šīs ievadīšanas piena dziedzerī, un piens (gandrīz vienmēr) pirms lietošanas cilvēka uzturā tiek pastēris, tādēļ risks cilvēka veselībai, ko izraisa potenciāli rezistenti patogēni pēc preparāta ievadīšanas piena dziedzerī, ir daudz mazāks nekā tas, kas rastos pēc sistēmiskas lietošanas.

Attiecībā uz prednizolona radīto risku preparāta zāļu formas panesamība ir pieņemama. Šķiet, ka prednizolona ievadīšana piena dziedzerī neietekmē neitrofilo leikocītu funkcijas. Imūnmodulējošu prednizolona ietekmi nenovēroja.

Lai gan *Synulox Lactating Cow* sastāvā esošā prednizolona klīniskā pievienotā vērtība aizvien ir apspriežama, klīniskos pētījumos un farmakovigilances novērojumu laikā tā lietošanas izraisīts risks nav konstatēts.

Ierobežojumu periods 84 stundas pienam un septiņas dienas gaļai un subproduktiem bija atbilstoši pamatots.

Tika sniegti piemēroti ieteikumi par saprātīgu preparāta lietošanu.

Tā kā ir pierādīts, ka preparāts ir efektīvs ierosinātās indikācijas gadījumā, un klīniskos pētījumos un farmakovigilances novērojumu laikā nav konstatēts ar tā lietošanu saistīts risks, ieguvuma/riska attiecību uzskata par pozitīvu.

Pamatojums grozījumu veikšanai zāļu aprakstos, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- CVMP ņēma vērā primāro pārskatīšanas procedūras mērķi attiecībā uz preparāta efektivitāti liellopu mastīta ārstēšanai laktējošām govīm un preparāta sastāvā esošā prednizolona pievienoto vērtību;
- CVMP pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā visus kopumā iesniegtos datus;

CVMP secināja, ka preparāta kopējā ieguvuma/riska attiecība ir pozitīva, veicot ieteiktās izmaiņas preparāta aprakstā. Tādēļ CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Synulox Lactating Cow* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (*skatīt I pielikumu*) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija

ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Produkto pavadinimas (Jāaizpilda nacionālajā valstī)suspensija ievadīšanai tesmenī laktējošām govīm

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena šļirce (3 g) satur:

Aktīvās vielas:

Amoksicilīna trihidrāts (ekvivalents amoksicilīnam)	200,00 mg
Kālija klavulanāts (ekvivalents klavulānskābei)	50,00 mg
Prednizolons	10,00 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija ievadīšanai tesmenī.

Bāla krēmkrāsas/dzeltenbrūna eļļaina suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Mērķa sugas

Liellopi (laktējošas govīs).

4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Lietošanai mastīta klīniskos gadījumos, tostarp gadījumos, kas saistīti ar šādu patogēnu mikroorganismu izraisītām infekcijām:

Staphylococcus spp. (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi),

Streptococcus spp. (tajā skaitā *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* un *S.uberis*),

Escherichia coli (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi).

4.3. Kontrindikācijas

Nelietot dzīvniekiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret β-laktāma antibiotikām.

4.4. Īpaši brīdinājumi

Nelietot gadījumos, kas saistīti ar *Pseudomonas spp.*.

4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Pirms ārstēšanas notīriet pupa galu ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Ieteikumi piesardzīgai lietošanai

Zāles jālieto tikai klīniska mastīta ārstēšanai.

Zāļu lietošanai jābalstās uz vietējo (reģionālā, saimniecības līmenī) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutību un jāņem vērā oficiālā un vietējā pretmikrobo līdzekļu lietošanas politika. Zāļu lietošanu ieteicams pamatot ar jutīguma testiem.

Izvairieties no zāļu lietošanas ganāmpulkos, kur nav izolēti β -laktamāzi producējoši stafilokoku celmi. Ja iespējams, veterinārārstiem jācenšas izmantot šaura spektra antibiotikas. Neatbilstoša zāļu lietošana var palielināt pret beta-laktāma antibiotikām rezistentu baktēriju pārsvaru un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar β -laktāma antibiotikām iespējamās krusteniskās rezistences dēļ.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai
Penicilīni un cefalosporīni var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas (alerģija) pēc injekcijas, inhalācijas, nokļūšanas gremošanas traktā vai pēc saskares ar ādu. Paaugstināta jutība pret penicilīniem var izraisīt krustenisko reakciju pret cefalosporīniem un otrādi. Alerģiskās reakcijas pret šīm vielām reizēm var būt smagas.

Nerīkojieties ar šīm zālēm, ja Jums ir zināma paaugstināta jutība vai ja esat brīdināts nestrādāt ar šādiem līdzekļiem.

Rīkojieties ar šīm zālēm ar lielu rūpību, lai izvairītos no saskares, ievērojot visus ieteiktos piesardzības pasākumus.

Ja pēc saskares Jums attīstās tādi simptomi kā izsitumi uz ādas, Jums jāmeklē medicīniskā palīdzība un jāuzrāda lietošanas instrukcija vai iepakojuma marķējums ārstam. Sejas, lūpu vai acu pietūkums vai apgrūtināta elpošana ir ļoti nopietni simptomi, un nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība. Nomazgāt rokas pēc šo zāļu lietošanas.

4.6. Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Nav zināmas.

4.7. Lietošana grūsnības vai laktācijas laikā

Nav nepieciešama īpaša piesardzība.

4.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma

4.9. Devas un lietošanas veids

Pirms infūzijas pupa gals jānotīra un jādezinficē.

Vienas šļircēs saturs nekavējoties pēc slaukšanas caur pupa kanālu jāievada katrā skartajā tesmeņa ceturksnī trīs slaukšanas reizes pēc kārtas ar 12 stundu intervālu.

Gadījumos, kad infekciju izraisījis *Staphylococcus aureus*, var būt nepieciešama ilgāka antibakteriāla terapija. Tāpēc kopējais ārstēšanas ilgums ir veterinārārsta ziņā, taču tam jābūt pietiekami ilgam, lai nodrošinātu pilnīgu izveseļošanos no tesmeņa infekcijas.

4.10. Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā nevēlamas reakcijas nav paredzamas.

4.11. Ierobežojumu periodi dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Gaļai un blakusproduktiem: 7 dienas.

Pienam: 84 stundas. Pienu cilvēku uzturā, slaucot divas reizes dienā, drīkst lietot tikai 7. slaukšanas reizē pēc pēdējās ārstēšanas. Ja ir cits slaukšanas režīms, pienu cilvēku uzturā drīkst lietot pēc tāda paša laika posma pēc pēdējās ārstēšanas (piemēram, trīsreizējas slaukšanas gadījumā pienu cilvēku uzturā drīkst lietot 11. slaukšanas reizē).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Amoksicilīns ir plaša spektra baktericīdas iedarbības beta-laktāma grupas antibiotika. Klavulānskābe inaktivē beta-laktamāzi. Šī kombinācija ir efektīva pret beta-laktamāzi producējošiem mikroorganismiem.

Prednizolons ir pretiekaisuma iedarbības kortikosteroīds.

Klavulānskābe un amoksicilīns kombinācijā *in vitro* ir aktīvi pret plašu klīniski svarīgu baktēriju spektru, tostarp pret šādiem mikroorganismiem, kas parasti ir saistīti ar mastītu govīm:

Stafilokoki (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi),

Streptokoki (tajā skaitā *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* un *S.uberis*),

Arkanobaktērijas (tajā skaitā *A.pyogenes*),

Escherichia coli (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kalcija nātrija aluminosilikāts (bezūdens)

Mīnerāleļļa (Formula A)

Formula A:

Emulgējošs vasks

Balts mīkstais parafīns

Vieglais šķidrās parafīns

6.2. Nesaderība

Nav zināma

6.3. Derīgums

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 18 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt sausā vietā.

6.5. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Zema blīvuma polietilēna šķirces, iepakotas kartona kastēs pa 3, 12, 24 vai 300 šķircēm.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6. Īpaši norādījumi rīcībai ar neizlietotām veterinārām zālēm vai to atkritumiem, kas paliek pēc to lietošanas

Jebkuras veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējo normatīvo aktu prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Jāaizpilda nacionālajā valstī

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

Jāaizpilda nacionālajā valstī

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Jāaizpilda nacionālajā valstī

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Jāaizpilda nacionālajā valstī

MARĶĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kaste

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Produkto pavadinimas (Jāaizpilda nacionālajā valstī)suspensija ievadīšanai tesmenī laktējošām govīm

2. AKTĪVO UN CITU VIELU NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Vienā šļirce (3 g) satur:

Aktīvās vielas:

Amoksicilīna trihidrāts (ekvivalents amoksicilīnam)	200,00 mg
Kālija klavulanāts (ekvivalents klavulānskābei)	50,00 mg
Prednizolons	10,00 mg

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija ievadīšanai tesmenī

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

3 šļirces

12 šļirces

24 šļirces

300 šļirces

5. MĒRĶA SUGA

Liellopi (laktējošas govīs)

6. INDIKĀCIJAS

Lietošanai mastīta klīniskos gadījumos, tostarp gadījumos, kas saistīti ar šādu patogēnu mikroorganismu izraisītām infekcijām:

Staphylococcus spp. (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi),

Streptococcus spp. (tajā skaitā *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* un *S.uberis*),

Escherichia coli (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi).

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai tesmenī.

Pirms lietošanas skatīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODI DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Ierobežojumu periods:

Gaļai un blakusproduktiem: 7 dienas.

Pienam: 84 stundas, t. i., 7 slaukšanas reizes, slaucot 2 reizes dienā vai 11 slaukšanas reizes, slaucot 3 reizes dienā.

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Zāles jālieto tikai klīniska mastīta ārstēšanai.

Zāļu lietošanu ieteicams pamatot ar jutīguma testiem.

Pirms lietošanas skatīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt sausā vietā.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, JA TĀDI IR

Jebkuras veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējo normatīvo aktu prasībām.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, ja piemērojami

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ”

Uzlabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Jāaizpilda nacionālajā valstī

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

Jāaizpilda nacionālajā valstī

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Polietilēna šļirce

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS*Produkto pavadinimas (Jāaizpilda nacionālajā valstī)*suspensija ievadīšanai tesmenī laktējošām govīm**2. AKTĪVO VIELU DAUDZUMS**

Amoksicilīns	200,00 mg
Klavulānskābe	50,00 mg
Prednizolons	10,00 mg

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI DEVU SKAITS

Viena deva (3 g)

4. LIETOŠANAS VEIDS

Lietošanai tesmenī

5. IEROBEŽOJUMU PERIODI DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem: 7 dienas.
Pienam: 84 stundas.

6. SĒRIJAS NUMURS

Lot

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

8. VĀRDI "LIETOŠANAI DZĪVNIĒKIEM"

Lietošanai dzīvniekiem.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

*Produkto pavadinimas (Jāaizpilda nacionālajā valstī)*suspensija ievadīšanai tesmenī laktējošām govīm

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Jāaizpilda nacionālajā valstī

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

*Produkto pavadinimas (Jāaizpilda nacionālajā valstī)*Suspensija ievadīšanai tesmenī laktējošām govīm

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU DAUDZUMS

Viena šļirce (3 g) satur:

Aktīvās vielas:

Amoksicilīns (amoksicilīna trihidrāta veidā)	200,00 mg
Klavulānskābe (kālija klavulanāta veidā)	50,00 mg
Prednizolons	10,00 mg

4. INDIKĀCIJAS

Lietošanai mastīta klīniskos gadījumos, tostarp gadījumos, kas saistīti ar šādu patogēnu mikroorganismu izraisītām infekcijām:

Staphylococcus spp. (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi),
Streptococcus spp. (tajā skaitā *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* un *S.uberis*),
Escherichia coli (tajā skaitā beta-laktamāzi producējošie celmi).

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot dzīvniekiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret β-laktāma antibiotikām.

6. NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Nav zināmas.

Ja rodas nopietnas blakusparādības vai citas parādības, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGA

Liellopi (laktējošas govīs).

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN PAŅĒMIENA

Vienas šļirces saturs nekavējoties pēc slaukšanas caur pupa kanālu ievadīt jāievada katrā skartajā tesmeņa ceturksnī trīs slaukšanas reizes pēc kārtas ar 12 stundu intervālu.

Gadījumos, kad infekciju izraisījis *Staphylococcus aureus*, var būt nepieciešama ilgāka antibakteriāla terapija. Tāpēc kopējais ārstēšanas ilgums ir veterinārārsta ziņā, taču tam jābūt pietiekami ilgam, lai nodrošinātu pilnīgu izveseļošanu no tesmeņa infekcijas.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Pirms infūzijas pupa gals jānotīra un jādezinficē.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODI DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Gaļai un blakusproduktiem: 7 dienas.

Pienam: 84 stundas, t. i., 7 slaukšanas reizes, slaucot 2 reizes dienā vai 11 slaukšanas reizes, slaucot 3 reizes dienā.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt sausā vietā.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot, ja beidzies derīguma termiņš, kurš norādīts marķējumā pēc “Derīgs līdz:” vai “EXP:”.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Ieteikumi piesardzīgai lietošanai

Zāles jālieto tikai klīniska mastīta ārstēšanai.

Zāļu lietošanai jābalstās uz vietējo (reģionālā, saimniecības līmenī) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutību un jāņem vērā oficiālā un vietējā pretmikrobo līdzekļu lietošanas politika. Zāļu lietošanu ieteicams pamatot ar jutīguma testiem.

Izvairieties no zāļu lietošanas ganāmpulkos, kur nav izolēti β -laktamāzi producējoši stafilokoku celmi. Ja iespējams, veterinārārstiem jācenšas izmantot šaura spektra antibiotikas. Neatbilstoša zāļu lietošana var palielināt pret beta-laktāma antibiotikām rezistentu baktēriju pārsvaru un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar β -laktāma antibiotikām iespējamās krusteniskās rezistences dēļ.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Penicilīni un cefalosporīni var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas (alerģija) pēc injekcijas, inhalācijas, nokļūšanas gremošanas traktā vai pēc saskares ar ādu. Paaugstināta jutība pret penicilīniem var izraisīt krustenisko reakciju pret cefalosporīniem un otrādi. Alerģiskās reakcijas pret šīm vielām reizēm var būt smagas.

Nerīkojieties ar šīm zālēm, ja Jums ir zināma paaugstināta jutība vai ja esat brīdināts nestrādāt ar šādiem līdzekļiem.

Rīkojieties ar šīm zālēm ar lielu rūpību, lai izvairītos no saskares, ievērojot piesardzību un visus ieteiktos piesardzības pasākumus.

Ja pēc saskares attīstās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas, Jums jāmeklē medicīniskā palīdzība un jāuzrāda lietošanas instrukcija vai iepakojuma marķējums ārstam. Sejas, lūpu vai acu pietūkums vai apgrūtināta elpošana ir ļoti nopietni simptomi, un nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība. Nomazgāt rokas pēc šo zāļu lietošanas.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, JA TĀDI IR

Jebkuras veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējo normatīvo aktu prasībām.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS PAMĀCĪBA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Jāaizpilda nacionālajā valstī

15. CITA INFORMĀCIJA

Jāaizpilda nacionālajā valstī