

## **Annex I**

**Lista över det veterinärmedicinska läkemedlets namn, läkemedelsform och styrka, djurslag, karenstid, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstater**

<b>Medlemsstat EU/EEA</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Karenstid (kött och mjölk)</b>
Österrike	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Österrike	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött och slaktbiprodukter: 4 dygn, mjölk: 3 dygn
Bulgarien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjölk: 60 timmar I kombination med SYNULOX RTU: Kött: 42 dygn. Mjölk: 60 timmar.
Cypern	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psichiko Athens Grekland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Ätbar vävnad: 4 dygn Mjölk: 72 timmar
Tjeckien	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Tjeckien	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjölk 84 timmar (7 mjölkningstillfällen)
Frankrike	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Frankrike	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjölk: 2 dygn
Grekland	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Grekland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 3 dygn Mjölk: 72 timmar

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Karenstid (kött och mjölk)
Ungern	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Ungern	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Ätbar vävnad: 4 dygn Mjölk: 60 timmar
Irland	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irland	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn Mjölk: 60 timmar Kött: 7 dygn Mjölk (kor som mjölkas två gånger dagligen): 60 timmar (dvs. vid femte mjölkningstillfället) efter senaste behandling. Vid annan mjölkningsrutin får mjölk för human konsumtion tas tidigast efter samma tidsperiod efter senaste behandling (t.ex. vid mjölkning 3 gånger dagligen får mjölk för human konsumtion tas vid det åttonde mjölkningstillfället). I kombination med SYNULOX RTU: Kött: 42 dygn. Mjölk: 80 timmar.

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Karenstid (kött och mjölk)
Italien	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italien	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött : 4 dygn Mjök : 108 timmar
Lettland	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Storbritannien	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjök (kor som mjölkas två gånger dagligen): 60 timmar (dvs. vid femte mjölkningstillfället) efter senaste behandling. Vid annan mjölkningsrutin får mjök för human konsumtion tas tidigast efter samma tidsperiod efter senaste behandling (t.ex. vid mjölkning 3 gånger dagligen får mjök för human konsumtion tas vid det åttonde mjölkningstillfället). I kombination med SYNULOX RTU: Kött: 42 dygn. Mjök: 60 timmar.
Litauen	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjök: 60 timmar I kombination med SYNULOX RTU: Kött: 42 dygn. Mjök: 60 timmar.

<b>Medlemsstat EU/EEA</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Karenstid (kött och mjölk)</b>
Norge	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär emulsion	Nötkreatur	Kött: 6 dygn Mjök: 5 dygn
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polen	SYNOLUX L.C. (200mg + 50mg + 10mg)/3g, zawiesina dowymieniowa, bydło	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött och slaktbiprodukter: 4 dygn Mjök: 60 timmar
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	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött och slaktbiprodukter: 14 dygn Mjök: 2 dygn
Rumänien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	SYNULOX LC, amoxicilină, acid clavulanic, prednisolon, suspensie intramamara pentru vacii in lactatie	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn Mjök: 60 timmar I kombination med SYNULOX RTU: Kött: 42 dygn. Mjök: 14 dygn.
Slovakien	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slovakien	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjök: 84 timmar (7 mjölkningstillfällen)

<b>Medlemsstat EU/EEA</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Namn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Karenstid (kött och mjölk)</b>
Slovenien	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxemburg	SYNULOX LC intramamarna suspensija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn Mjölk: 60 timmar
Spanien	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spanien	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjölk: 60 timmar eller 5 mjölkningstillfällen
Nederländerna	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Nederländerna	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammär suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjölk: 4 dygn

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Karenstid (kött och mjölk)
Storbritannien	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammar suspension	Nötkreatur	Kött: 7 dygn Mjök (kor som mjölkas två gånger dagligen): 60 timmar (dvs. vid femte mjölkningstillfället) efter senaste behandling. Vid annan mjölkningsrutin får mjök för human konsumtion tas tidigast efter samma tidsperiod efter senaste behandling (t.ex. vid mjölkning 3 gånger dagligen får mjök för human konsumtion tas vid det åttonde mjölkningstillfället). I kombination med SYNULOX RTU: Kött: 42 dygn. Mjök: 60 timmar.

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln**



# Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Synulox Lactating Cow och associerade namn (se bilaga I)

## 1. Introduktion

Synolux Lactating Cow och associerade namn är en ljus gräddvit/mattgul oljeaktig suspension som innehåller amoxicillin, klavulansyra och prednisolon i en bas utformad att snabbt dispergeras i mjölk. Läkemedlet säljs som engångssprutor för intramammärt bruk med 200 mg amoxicillin i form av amoxicillintrihydrat, 50 mg klavulansyra i form av kaliumklavulanat och 10 mg prednisolon i en suspension 3 g.

Läkemedlet är avsett för behandling av klinisk mastit (juverinflammation) hos lakterande kor, däribland infektionsfall associerade med följande patogener:

- Stafylokocker (inklusive betalaktamasproducerande stammar)
- Streptokocker (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* och *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (inklusive betalaktamasproducerande stammar).

På grund av skiljaktiga beslut mellan medlemsstaterna om godkännande av Synolux Lactating Cow och associerade namn och skillnaderna mellan produktresuméerna för läkemedlet vid godkännandet i medlemsstaterna hänsköts ärendet den 26 mars 2010 till CVMP av Belgien och Danmark enligt artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG.

Skälet till de skiljaktiga besluten om godkännande av läkemedlen rörde främst motiveringen till kombinationen av amoxicillin/klavulansyra/prednisolon för behandling av mastit hos kor.

CVMP ombads beakta följande specifika punkter:

1. Utvärdera om effekten av Synulox Lactating Cow och associerade namn påvisats för mastit hos lakterande kor.
2. Vid bekräftad effekt, utvärdera om effekten av kombinationen amoxicillin/klavulansyra/prednisolon är bättre än behandling med enbart amoxicillin/klavulansyra.
3. Undersöka om nytta/risikoförhållandet för detta läkemedel är positivt och, om det inte är det, om godkännandena för försäljning ska (i) ändras, (ii) återkallas eller (iii) tillfälligt upphävas med hänsyn till säkerhet och effekt.

De avsnitt som främst skiljer sig åt i de befintliga produktresuméerna är

- indikationer,
- dosering,
- karenstid.

## 2. Diskussion av tillgängliga data

### Effekt mot målpatogenerna

Kombinationen amoxicillin och klavulansyra har en bredspektrig antimikrobiell aktivitet, inklusive betalaktamasproducerande mikroorganismer. Enligt tillhandahållna farmakodynamiska data är de patogener som anges i ansökan känsliga för kombinationen klavulansyra/amoxicillin. Baserat på

tidigare och nya data kan incidensen av betalaktamasproducerande patogener, dvs. *Staphylococcus aureus* och *Escherichia coli* från fall av mastit anses vara hög i vissa regioner.

Den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för ett antal olika patogener för mastit från ett antal medlemsstater i EU, och följaktligen från ett antal olika driftsförhållanden, gicks igenom. Globalt hade de flesta patogener för mastit en hög *in vitro*-känslighet. Klavulansyra är en värdefull tillsats till amoxicillin för effekt mot patogener för mastit och ledde till avsevärt lägre MIC-värden för målpatogenerna jämfört med amoxicillin ensamt.

Farmakokinetiska studier som utförts på det färdiga läkemedlet visade individuella koncentrationer av amoxicillin i mjölk som låg över MIC<sub>90</sub> (2 µg/ml) för *Staphylococcus aureus* upp till 12 timmar efter den sista infusionen. För *Escherichia coli* låg de individuella mjölkknivåerna i amoxicillin över MIC<sub>90</sub> (16 µg/ml) för perioden som täckte de första 2 infusionerna. Efter den tredje infusionen upprätthölls MIC<sub>90</sub> för *Escherichia coli* gott och väl i 10 timmar och nivåerna var delvis acceptabla vid 12 timmar. Efter 24 timmar var nivåerna för låga jämfört med MIC<sub>90</sub>.

Två kliniska studier har lämnats in för Synulox Lactating Cow och associerade namn:

- Läkemedlets effekt för behandling av klinisk mastit hos lakterande mjölkkor jämfördes med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel godkänt i Storbritannien. Det jämförande läkemedlet var godkänt för likartade indikationer (stafylokocker, streptokocker, *Escherichia coli*), men hade en annan sammansättning (penetamat, dihydrostreptomycin, framycetin och prednisolon) samt ett annat administreringsintervall (24 timmar för det jämförande läkemedlet jämfört med 12 timmar för Synulox Lactating Cow). Ingen statistisk skillnad kunde påvisas kliniskt och bakteriologiskt mellan de båda läkemedlen. Synulox Lactating Cow var non-inferior (inte sämre) i relation till det jämförande läkemedlet. Man kunde emellertid konstatera att det inte togs hänsyn till den självläkande effekten när det gällde fall av *Escherichia coli*.
- I en annan studie jämfördes effekten av Synulox Lactating Cow för behandling av klinisk mastit hos lakterande mjölkkor med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel godkänt i Frankrike. Det jämförande läkemedlet hade en annan sammansättning (en kombination av kloxacillin och ampicillin). Synulox Lactating Cow var non-inferior (inte sämre) i relation till det jämförande läkemedlet kliniskt och bakteriologiskt när det gällde effekt mot *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* och gramnegativa bakterier.

Synulox Lactating Cow påvisades ha effekt mot de vanligaste patogenerna för mastit: stafylokocker, streptokocker och *Escherichia coli*. Det togs emellertid inte hänsyn till den självläkande effekten för *Escherichia coli*.

Litteraturoversikten om den nuvarande resistensnivån mot amoxycillin/klavulansyra bland kliniskt signifikanta patogener för mastit tyder på att resistensen är fortsatt låg.

Den sammanlagda granskningen tyder på att det, under de sex år som täcks av data från Nederländerna, inte finns några belegg för signifikanta och genomgående ökning av MIC-nivåerna för amoxycillin/klavulansyra och cefalosporiner.

Det finns få belegg för en reell ökning av resistensen mot amoxycillin/klavulansyra bland isolerade *E. coli* i samband med mastit i ett antal EU-länder. De identifierade isolaten av ESBL-bärande stammar, i synnerhet sådana som är patogener för mastit, tycks inte öka i den omfattningen att det orsakar stora problem.

Med avseende på folkhälsorisk exponeras inte mag-tarmbakterier i någon signifikant grad för antimikrobiella medel efter denna intramammära administration och eftersom mjölk (nästan alltid) är pastöriserad innan den används som människoföda är folkhälsoriskerna på grund av potentiellt resistent

patogener efter intramammär behandling betydligt lägre än vad fallet skulle vara vid systemisk behandling.

Trots slutsatserna om effekten av prednisolon ansågs kombinationen ha effekt mot de angivna patogenerna. När det gäller effekten mot *Escherichia coli* kan läkemedlet självklart inte indiceras i fall av självläkning.

CVMP enades följaktligen om följande indikationer för läkemedlet:

*”För användning vid klinisk mastit, däribland fall associerade med infektioner orsakade av följande patogener:*

*Stafylokocker (inklusive betalaktamasproducerande stammar)*

*Streptokocker (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* och *S. uberis*)*

*Escherichia coli (inklusive betalaktamasproducerande stammar)”*

Eftersom den allmänna rekommendationen är att använda smalspektriga antibiotika som förstahandling av klinisk mastit och om möjligt efter bakteriologisk diagnostik föreslogs att rekommendationer om återhållsam användning skulle ingå i produktresumén.

CVMP fann således att rekommendationerna om återhållsam användning i produktresumén under avsnitt 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning skulle ändras enligt följande:

*”Läkemedlet bör endast användas för behandling av klinisk mastit. Användning av läkemedlet ska baseras på lokal (regional, besättning) epidemiologisk information om känsligheten hos målbakterien och officiella och lokala riktlinjer beträffande korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas. Helst bör läkemedlet användas efter utförd resistensundersökning. Användning av läkemedlet bör undvikas i hjordar där inga betalaktamasproducerande stafylokokstammar isolerats. Veterinären bör om möjligt sträva efter att använda smalspektriga antibiotika. Olämplig användning av läkemedlet kan öka prevalensen av bakterier resistenta mot betalaktamasantibiotika och minska behandlingseffekten av betalaktamasantibiotika, på grund av risken för korsresistens.”*

När det gäller möjlig kombinationsbehandling med Synulox RTU hade inga data som styrkte denna rekommendation lämnats in. Förslaget från innehavarna av godkännande för försäljning att ta bort denna rekommendation ur produktinformationen godkändes därför av CVMP.

### **Mervärde för prednisolon i kombinationen**

I den befintliga produktresumén står det att prednisolon har en antiinflammatorisk verkan, vilket bidrar till att minska risken för skadlig svullnad och inflammation som associeras med mastit, utan att påverka de vita blodkropparnas respons på en infektion. En farmakokinetisk studie visade att prednisolon inte har en förlängd residensstid i mjölken/juvret (cirka 8–10 timmar efter infusion var nivåerna av prednisolon lägre än 1µg/ml).

Experimentella studier har lämnats in som stöd för detta påstående.

Vid exponering för *Streptococcus uberis* minskade en engångsadministrering av läkemedlet juversvullnaden 4 och 6 timmar efter behandlingen utan att någon signifikant verkan observerades på de vita blodkropparnas respons.

Prednisolon som administreras före exponering av endotoxiska *Escherichia coli* kan minska storleken av juverfjärdedelen vid vissa tidpunkter inom 8 timmar.

Vid exponering för *Staphylococcus aureus* observerades en minskning av juvrets hårdhet, svullnad och inflammation vid vissa tidpunkter efter läkemedlets administrering. Medelvärdet var

differentialräkningen av leukocyter skiljde sig inte signifikant åt vid provtagningstider efter behandlingen, vilket tyder på att de låga nivåerna av prednisolon inte påtagligt påverkade totala antalet leukocyter i blodet.

Även om dessa experimentella studier visade en positiv effekt av prednisolon på mastit vid vissa tidpunkter efter behandling, fanns det brister i statistiken (litet antal kor i studien, inga statistiska analysgrupperingar för datauppsättningen) som innebar att det inte gick att dra några slutsatser om signifikansen av de observerade effekterna.

Det var inte möjligt att dra någon slutsats om mervärdet av prednisolon på grundval av de två kliniska studierna beskrivna ovan eftersom ingen jämförelse med ett läkemedel som innehöll amoxicillin/klavulansyra utan prednisolon hade gjorts.

Även om klinisk och bakteriologisk läkning påvisats för formuleringen fann CVMP därför att innehavarna av godkännandena för försäljning inte hade påvisat effekten av prednisolon för kombinationen.

Nyttan av prednisolon anses vara indirekt och förväntas vara kortvarig. Intramammär administration av prednisolon tycks inte påverka neutrofila leukocyters funktion. Inga immunmodulerande effekter av prednisolon kunde observeras.

Toleransen för läkemedelsformuleringen var acceptabel.

Slutsatsen blev att innehavarna av godkännandena för försäljning inte hade påvisat effekten av prednisolon när den ingick i kombinationen. Följaktligen är det fortfarande ovisst om prednisolon har någon positiv klinisk antiinflammatorisk verkan. Förekomsten av prednisolon i läkemedlet utgör emellertid inte någon djur- eller folkhälsorisk.

Således kom CVMP fram till att eftersom mervärdet för prednisolon i läkemedlet inte kunnat påvisas ska följande påstående i produktresumén under avsnitt 5. Farmakologiska egenskaper: *”Prednisolon är en glukokortikoid med antiinflammatoriska egenskaper. Efter intramammär infusion kan prednisolon leda till en minskning av de lokala symtomen på inflammation (svullnad och påföljande storlek av den infekterade juverfjärdedelen)”* ersättas med *”Prednisolon är en antiinflammatorisk kortikosteroid”*.

## **Harmonisering av doseringen**

Doseringen styrktes genom de två kliniska studierna som utförts i Storbritannien och Frankrike (se ovan).

Innehållet i en spruta ska infuseras i varje drabbad juverfjärdedel genom spenkanalen, omedelbart efter mjölkning, med 12 timmars intervall under tre på varandra följande mjölkningar.

Obestridligen kan det vid infektioner orsakade av *Staphylococcus aureus* krävas en längre behandling med antibakteriella medel.

Med hänsyn till att inga läkemedelsspecifika data lämnats in som stöd för effekten av en förlängd behandlingstid har följande rekommendation lagts till i produktresumén under avsnitt 4.9 Dos och administreringsätt:

*”Vid infektioner orsakade av Staphylococcus aureus, kan det krävas en längre behandling med antibakteriella medel. Därför måste veterinären själv kunna bestämma den totala behandlingstiden, som emellertid ska vara tillräckligt lång för att garantera att den intramammära infektionen är helt utläkt.”*

En längre behandlingstid kommer inte att påverka de rekommenderade karenstiderna för kött och mjölk.

## Harmonisering av karenstiderna

### Kött och slaktbiprodukter:

Karenstiden styrktes genom en resthaltsstudie där 20 kor fick en infusion genom en injektor per juverfjärdedel av Synulox Lactating Cow i alla fyra juverfjärdedelarna med 12 timmars intervall efter 3 på varandra följande mjölkningar. Djuren slaktades 12, 24, 36, 48 och 72 timmar efter den sista behandlingen. Vävnadsproverna analyserades för amoxicillin, klavulansyra och prednisolon genom den validerade HPLC-metoden. Amoxicillinrester var den begränsande faktorn i lever och njure. Även om en karenstid på 3 dagar kunde ha erhållits ur datauppsättningen, rekommenderades en karenstid på 7 dagar av innehavarna av godkännandena för försäljning. Karenstiden som är längre än nödvändigt ger en säkerhetsmarginal som bemöter eventuella farhågor när det gäller fall med förlängd behandlingstid.

### Mjölk:

Karenstiden för mjölk styrktes genom två resthaltsstudier. I den första studien som utfördes på 8 lakterande mjölkkor var amoxicillin den begränsande aktiva substansen för att fastställa karenstiden, som enligt dessa data, ska fastställas till 7 mjölkningar (84 timmar).

I den andra studien behandlades 20 friska lakterande mjölkkor 3 gånger, genom intramammär administrering, med testläkemedlet vid en dosering om 1 spruta som infuserades i varje juverfjärdedel genom spenkanalen, omedelbart efter mjölkning, vid 3 på varandra följande mjölkningar. Mjolkprover samlades in från varje djur omedelbart före administreringen av testläkemedlet, därefter vid de följande 16 mjölkningarna med början 12 timmar efter den sista behandlingen. Analytiska bestämningar av restmarkörerna utfördes med HPLC. Amoxicillin var den begränsande aktiva substansen för att bestämma karenstiden för mjölk. Värdena låg under maximalt tillåtna resthalter från den femte mjölkningen och halveringstiden uppskattades vara mindre än 12 timmar.

Genom att använda den mest försiktiga beräkningsmetoden för tid till säker koncentration och inkludera den femte mjölkningen i beräkningarna, beräknades en karenstid på 6,1 mjölkningar eller 73,4 timmar, vilket avrundas till 7 mjölkningar eller 84 timmar.

Baserat på det värsta tänkbara scenariot då samtliga juverfjärdedelar behandlades med den rekommenderade dosen, ansågs den av innehavarna av godkännandena för försäljning angivna karenstiden på 84 timmar eller 7 mjölkningar acceptabel. Eftersom ingen bioackumulering i mjölk observerats skulle en längre behandlingstid inte påverka karenstiden.

Sammanfattningsvis ger resthaltsdata stöd för karenstiderna på 84 timmar för mjölk och 7 dagar för kött och slaktbiprodukter.

## 3. Utvärdering av nytta/risk

Synolux Lactating Cow och associerade namn är en ljus gräddvit/mattgul oljeaktig suspension som innehåller klavulansyra, amoxicillin och prednisolon i en bas utformad att snabbt dispergeras i mjölk. Läkemedlet säljs som engångssprutor för intramammärt bruk med 50 mg klavulansyra i form av kaliumklavulanat, 200 mg amoxicillin i form av amoxicillintrihydrat och 10 mg prednisolon i en suspension 3 g.

Läkemedelsformuleringen är avsedd för behandling av klinisk mastit hos lakterande kor.

Läkemedlet har effekt för de angivna indikationerna, behandling av klinisk mastit hos lakterande kor, däribland infektionsfall associerade med följande patogener:

- Stafylokocker (inklusive betalaktamasproducerande stammar).
- Streptokocker (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* och *S. uberis*).
- *Escherichia coli* (inklusive betalaktamasproducerande stammar).

En granskning av känsligheten för amoxicillin-klavunalsyra hos patogenerna för mastit tyder på att de främsta bakteriella orsakerna till mastit fortfarande är känsliga för amoxicillin om det förstärks med klavulanat.

Med avseende på folkhälsorisk exponeras inte mag-tarmbakterier i någon signifikant grad för antimikrobiella medel efter denna intramammära administration och eftersom mjölk (nästan alltid) är pastöriserad innan den används som människoföda är folkhälsorisen på grund av potentiellt resistent patogener efter intramammär behandling betydligt lägre än vad fallet skulle vara vid systemisk behandling.

När det gäller risken för prednisolon är toleransen för läkemedelsformuleringen acceptabel. Intramammär administration av prednisolon tycks inte påverka neutrofila leukocyters funktion. Inga immunmodulerande effekter av prednisolon kunde observeras.

Även om det kliniska mervärdet av prednisolon i Synulox Lactating Cow fortfarande är ovisst, har man inte från kliniska studier och säkerhetsövervakning kunnat identifiera någon risk vid dess användning.

Karenstiderna på 84 timmar för mjölk och 7 dagar för kött och slaktbiprodukter kunde på ett adekvat sätt motiveras.

Lämpliga rekommendationer för återhållsam användning av läkemedlet angavs.

Eftersom läkemedlet påvisats ha effekt för de angivna indikationerna och ingen risk vid dess användning kunnat identifieras från kliniska studier och säkerhetsövervakning, bedöms nytta/riskförhållandet vara positivt.

## **Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel**

CVMP fann att det totala nytta/riskförhållandet för detta läkemedel är fortsatt positivt under förutsättning att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen. CVMP rekommenderar följaktligen ändringen i godkännandena för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Synulox Lactating Cow och associerade namn (se bilaga I), med beaktande av följande:

- CVMP har utgått från det primära syftet med hänskjutningen och undersökt läkemedlets effekt vid behandling av mastit hos lakterande kor och mervärdet av prednisolon i läkemedlet.
- CVMP har granskat förslaget från innehavarna av godkännande för försäljning till produktresumé, märkning och bipacksedel och beaktat samtliga data som lämnats in.

## **Annex III**

### **Produktresumé, märkning och bipacksedel**

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

“Läkemedlets namn” (kompletteras nationellt)

Intramammär suspension för lakterande nötkreatur

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Aktiva substanser:*

En spruta (3 g) innehåller:

Amoxicillintrihydrat motsvarande amoxicillin	200 mg
Kaliumklavulanat motsvarande klavulansyra	50 mg
Prednisolon	10 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Intramammär suspension.

Ljust gräddfärgad/brungul oljesuspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Djurslag

Nötkreatur (lakterande kor).

#### 4.2 Indikationer, specificera djurslag

För behandling av klinisk mastit inklusive fall associerade med infektioner med följande patogener:

Stafylokocker (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar)

Streptocker (inklusive *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* och *S.uberis*)

*Escherichia coli* (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar)

#### 4.3 Kontraindikationer

Skall inte användas till djur med känd överkänslighet mot betalaktamantibiotika.

#### 4.4 Särskilda varningar

Skall inte användas vid fall som är associerade med *Pseudomonas*.

#### 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

##### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Torka av toppen av spenen med lämpligt desinficeringsmedel före behandling.

##### Rekommendationer för korrekt användning

Denna produkt bör endast användas för behandling av klinisk mastit.

Användning av produkten bör baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information angående känslighet hos bakterien i fråga och följa officiella och lokala riktlinjer för antibiotikabehandling.

Användning av produkten bör huvudsakligen baseras på känslighetsbestämning.



Undvik användning av produkten inom djurgrupper där inga  $\beta$ -laktamasproducerande stammar av *Staphylococci* har isolerats. Veterinärer bör sträva efter att om möjligt använda antibiotika av smalt spektrum.

Olämplig användning av produkten kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot betalaktamantibiotika och minska effekten av behandling med betalaktamantibiotika på grund av eventuell korsresistens.

#### **Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur**

Penicilliner och cefalosporiner kan orsaka överkänslighet (allergi) till följd av injektion, inandning, oralt intag eller hudkontakt. Överkänslighet mot penicilliner kan leda till korsreaktioner med cefalosporiner och vice versa. Allergiska reaktioner mot dessa substanser kan ibland vara allvarliga. Hantera inte denna produkt om du vet att du är överkänslig eller har blivit avrådd att hantera denna typ av produkter.

Hantera denna produkt med försiktighet och vidta alla rekommenderade försiktighetsåtgärder för att undvika kontakt med läkemedlet.

Om du skulle utveckla symptom efter exponering, såsom hudutslag, bör du uppsöka läkare och visa läkaren denna varning. Svullnader i ansikte, läppar eller ögon eller svårigheter att andas är mer allvarliga symptom och kräver omedelbar läkarvård.

Tvätta händerna efter användning.

#### **4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)**

Inga kända.

#### **4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning**

Inga särskilda försiktighetsåtgärder.

#### **4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga kända.

#### **4.9 Dos och administreringsätt**

Innan infusionen administreras bör toppen av spenen rengöras och desinficeras.

Innehållet i en spruta skall infunderas i varje drabbad del genom spenkanalen omedelbart efter mjölkning, med 12 timmars mellanrum vid tre på varandra följande mjölkningstillfällen.

Vid infektioner orsakade av *Staphylococcus aureus* kan en längre antibiotikabehandling vara nödvändig. Det totala längden av behandlingen avgörs därför av veterinären men bör vara tillräckligt lång för att säkerställa fullständig läkning av den intramammära infektionen.

#### **4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)**

Inga biverkningar förväntas vid oavsiktlig överdosering.

#### **4.11 Karenstid(er)**

Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn

Mjölk: 84 timmar. Om korna mjölkas två gånger dagligen får mjölk för human konsumtion tas tidigast vid det sjunde mjölkningstillfället efter senaste behandling. Vid annan mjölkningsrutin får mjölk för human konsumtion tas tidigast efter samma tidsperiod efter senaste behandling (t.ex. vid mjölkning 3 gånger dagligen får mjölk för human konsumtion tas vid det elfte mjölkningstillfället).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Amoxicillin är ett bredspektrum betalaktamantibiotikum med baktericid effekt. Klavulansyra inaktiverar  $\beta$ -laktamaser. Kombinationen är effektiv mot  $\beta$ -laktamasproducerande organismer.

Prednisolon är en antiinflammatorisk kortikosteroid.

*In vitro* är kombinationen av klavulansyra och amoxicillin effektiv mot ett brett spektrum av kliniskt betydelsefulla bakterier inklusive följande organismer som är allmänt förknippade med mastit hos nötkreatur:

Stafylokocker (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar)

Streptokocker (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* och *S. uberis*)

Arcanobakterier (inklusive *A. pyogenes*)

*Escherichia coli* (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar)

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalcium-natrium-aluminiumsilikat (torkat)

Mineralolja (Formulering A)

Formulering A:

Vax, emulgerande

Vaselin, vitt

Paraffin, lättflytande

### 6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

### 6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning. 18 månader.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras torrt.

### 6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Sprutor i polyeten av låg densitet förpackade i kartonger med 3, 12, 24 eller 300 sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

*Kompletteras nationellt*

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Kompletteras nationellt*

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

*Kompletteras nationellt*

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

*Kompletteras nationellt*

## MÄRKNING

### UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Kartong**

#### 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

“Läkemedlets namn” (kompletteras nationellt)  
Intramammär suspension för lakterande nötkreatur

#### 2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En spruta (3 g) innehåller:

**Aktiva substanser:**

Amoxicillintrihydrat (motsvarande amoxicillin)	200 mg
Kaliumklavulanat (motsvarande klavulansyra)	50 mg
Prednisolon	10 mg

#### 3. LÄKEMEDELSFORM

Intramammär suspension

#### 4. FÖRPACKNINGSTORLEK

3 sprutor  
12 sprutor  
24 sprutor  
300 sprutor

#### 5. DJURSLAG

Nötkreatur (lakterande kor).

#### 6. INDIKATION(ER)

För behandling av klinisk mastit inklusive fall associerade med infektioner med följande patogener:  
Stafylokocker (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar)  
Streptokocker (inklusive *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* och *S. uberis*)  
*Escherichia coli* (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar).

#### 7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intramammär användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**8. KARENSTID**

Karenstid:

Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn.

Mjölk: 84 timmar, vilket innebär 7 mjölkningstillfällen vid mjölkning 2 gånger dagligen eller 11 mjölkningstillfällen vid mjölkning 3 gånger dagligen.

**9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Denna produkt bör endast användas för behandling av klinisk mastit.

Användning av produkten bör huvudsakligen baseras på känslighetsbestämning.

Läs bipacksedeln före användning.

**10. UTGÅNGSDATUM**

Utd.dat.

**11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras torrt.

**12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall**

För djur. Receptbelagt.

**14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Kompletteras nationellt*

**16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Kompletteras nationellt*

**17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Spruta av polyeten**

**1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN**

“Läkemedlets namn” (kompletteras nationellt)  
Intramammär suspension för lakterande nötkreatur

**2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Amoxicillin	200 mg
Klavulansyra	50 mg
Prednisolon	10 mg

**3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER**

En dos (3 g)

**4. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Intramammär användning

**5. KARENSTID**

Karenstid:  
Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn  
Mjölk: 84 timmar

**6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**7. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**8. TEXTEN ”FÖR DJUR”**

För djur.

## BIPACKSEDEL

“Läkemedlets namn” (kompletteras nationellt) intramammär suspension för lakterande nötkreatur

### 1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:  
*Kompletteras nationellt*

### 2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

“Läkemedlets namn” (kompletteras nationellt) intramammär suspension för lakterande nötkreatur

### 3. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

#### **Aktiva substanser:**

En spruta (3 g) innehåller:

Amoxicillin (som amoxicillintrihydrat):	200 mg
Klavulansyra (som kaliumklavulanat):	50 mg
Prednisolon:	10 mg

### 4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDEN

För behandling av klinisk mastit inklusive fall associerade med infektioner med följande patogener:  
Stafylokocker (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar)  
Streptokocker (inklusive *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* och *S.uberis*)  
*Escherichia coli* (inklusive  $\beta$ -laktamasproducerande stammar)

### 5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas till djur med känd överkänslighet mot betalaktamantibiotika.

### 6. BIVERKNINGAR

Inga kända.

Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna information, tala om det för veterinären.

### 7. DJURSLAG

Nötkreatur (lakterande kor)



## **8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Innehållet i en spruta skall infunderas i varje drabbad del genom spenkanalen omedelbart efter mjölkning, med 12 timmars mellanrum vid tre på varandra följande mjölkningstillfällen.

Vid infektioner orsakade av *Staphylococcus aureus* kan en längre antibiotikabehandling vara nödvändig. Det totala längden av behandlingen avgörs därför av veterinären men bör vara tillräckligt lång för att säkerställa fullständig läkning av den intramammära infektionen.

## **9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING**

Innan infusionen administreras bör toppen av spenen rengöras och desinficeras.

## **10. KARENSTID**

Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn

Mjölk: 84 timmar, vilket innebär 7 mjölkningstillfällen vid mjölkning 2 gånger dagligen eller 11 mjölkningstillfällen vid mjölkning 3 gånger dagligen.

## **11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras torrt.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter Utg.dat.

## **12. SÄRSKILDA VARNINGAR**

### **Rekommendationer för korrekt användning**

Denna produkt bör endast användas för behandling av klinisk mastit.

Användning av produkten bör baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information angående känslighet hos bakterien i fråga och följa officiella och lokala riktlinjer för antibiotikabehandling.

Användning av produkten bör huvudsakligen baseras på känslighetsbestämning.

Undvik användning av produkten inom djurgrupper där inga  $\beta$ -laktamasproducerande stammar av *Staphylococci* har isolerats. Veterinärer bör sträva efter att om möjligt använda antibiotika av smalt spektrum.

Olämplig användning av produkten kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot betalaktamantibiotika och minska effekten av behandling med betalaktamantibiotika på grund av eventuell korsresistens.

### **Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur**

Penicilliner och cefalosporiner kan orsaka överkänslighet (allergi) till följd av injektion, inandning, oralt intag eller hudkontakt. Överkänslighet mot penicilliner kan leda till korsreaktioner med cefalosporiner och vice versa. Allergiska reaktioner mot dessa substanser kan ibland vara allvarliga. Hantera inte denna produkt om du vet att du är överkänslig eller har blivit avrådd att hantera denna typ av produkter.

Hantera denna produkt med försiktighet och vidta alla rekommenderade försiktighetsåtgärder för att undvika kontakt med läkemedlet.

Om du skulle utveckla symptom efter exponering, såsom hudutslag, bör du uppsöka läkare och visa läkaren denna varning. Svullnader i ansikte, läppar eller ögon eller svårigheter att andas är mer allvarliga symptom och kräver omedelbar läkarvård.  
Tvätta händerna efter användning.

**13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES**

*Kompletteras nationellt*

**15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

*Kompletteras nationellt*