

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, eläinlajeista, varoajoista, myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Itävalta	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Itävalta	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Teurastus: 4 vrk, maito: 3 vrk
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Iso-Britannia	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito: 60 tuntia Yhdistelmänä SYNULOX RTU -valmisteen kanssa: Liha: 42 vrk. Maito: 60 tuntia.
Kypros	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psichiko Athens Kreikka	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Ravinnoksi käytettävät kudokset: 4 vrk Maito: 72 tuntia
Tšekki	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Tšekki	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito 84 tuntia (7 lypsykertaa)
Ranska	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Ranska	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito: 2 vrk

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Kreikka	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Kreikka	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 3 vrk Maito: 72 tuntia
Unkari	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Unkari	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Ravinnoksi käytettävät kudokset: 4 vrk Maito: 60 tuntia

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Irlanti	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irlanti	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Teurastus: 7 vrk Maito: 60 tuntia Liha: 7 vrk Maito (kaksi kertaa päivässä lypsettävät lehmät): 60 tuntia (eli viidenteen lypsykertaan saakka) viimeisen hoitokerran jälkeen. Jos lypsytiheys on toisenlainen, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi vastaavan ajanjakson kuluttua viimeisestä hoitokerrasta (esim. jos lehmä lypsetään kolme kertaa päivässä, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi kahdeksannesta lypsystä lähtien). Yhdistelmänä SYNULOX RTU -valmisteen kanssa: Liha: 42 vrk. Maito: 80 tuntia.

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Italia	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italia	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 4 vrk Maito: 108 tuntia

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Latvia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Iso-Britannia	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito (kaksi kertaa päivässä lypsettävät lehmät): 60 tuntia (eli viidenteen lypsykertaan saakka) viimeisen hoitokerran jälkeen. Jos lypsytiheys on toisenlainen, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi vastaavan ajanjakson kuluttua viimeisestä hoitokerrasta (esim. jos lehmä lypsetään kolme kertaa päivässä, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi kahdeksannesta lypsystä lähtien). Yhdistelmänä SYNULOX RTU -valmisteen kanssa: Liha: 42 vrk. Maito: 60 tuntia.

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Liettua	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Iso-Britannia	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito: 60 tuntia Yhdistelmänä SYNULOX RTU -valmisteen kanssa: Liha: 42 vrk. Maito: 60 tuntia.
Norja	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomi	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 6 vrk Maito: 5 vrk
Puola	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Puola	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	Intramammaari - suspensio	Nauta	Teurastus: 4 vrk Maito: 60 tuntia
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugali	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Teurastus: 14 vrk Maito: 2 vrk

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Iso-Britannia	SYNULOX LC, amoxicilină, acid clavulanic, prednisolon, suspensie intramamara pentru vacii în lactatie	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Teurastus: 7 vrk Maito: 60 vrk Yhdistelmänä SYNULOX RTU -valmisteen kanssa: Liha: 42 vrk. Maito: 14 vrk.
Slovakia	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slovakia	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito: 84 tuntia (7 lypsykertaa)
Slovenia	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxembourg	SYNULOX LC intramamarna suspensija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Teurastus: 7 vrk Maito: 60 tuntia
Espanja	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Espanja	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito: 60 tuntia tai 5 lypsykertaa

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Alankomaat	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Alankomaat	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito: 4 vrk

EU-/ETA-jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuudet	Lääkemuoto	Eläinlajit	Varoaika (liha ja maito)
Iso-Britannia	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Iso-Britannia	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Intramammaari - suspensio	Nauta	Liha: 7 vrk Maito (kaksi kertaa päivässä lypsettävät lehmät): 60 tuntia (eli viidenteen lypsykertaan saakka) viimeisen hoitokerran jälkeen. Jos lypsytiheys on toisenlainen, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi vastaavan ajanjakson kuluttua viimeisestä hoitokerrasta (esim. jos lehmä lypsetään kolme kertaa päivässä, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi kahdeksannesta lypsystä lähtien). Yhdistelmänä SYNULOX RTU -valmisteen kanssa: Liha: 42 vrk. Maito: 60 tuntia.

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Synulox Lactating Cow -valmistetta ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Synulox Lactating Cow -valmiste ja sen muut kauppanimet on kellertävä tai haalean ruskea emäksinen öljysuspensio, joka sisältää amoksisilliinia, klavulaanihappoa ja prednisolonia. Valmiste dispergoituu nopeasti maidossa. Valmistetta saa kertakäyttöisissä intramammaariruiskeissa, joissa on 200 mg amoksisilliinia amoksisilliinitrihydraattina, 50 mg klavulaanihappoa kaliumklavulanaattina sekä 10 mg prednisolonia kolmen gramman suspensiossa.

Valmiste on tarkoitettu lypsävien lehmien kliinisen utaretulehduksen hoitoon, mukaan lukien seuraaviin taudinaiheuttajiin liittyvät infektiot:

- Staphylococci (mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavat kannat)
- Streptococci (mukaan lukien *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* ja *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavat kannat).

Koska jäsenvaltiot olivat tehneet toisistaan eroavia kansallisia päätöksiä Synulox Lactating Cow -valmisteen ja sen muiden kauppanimien hyväksymisestä ja koska valmisteyhteenvedoissa oli eroja valmisteen hyväksyneiden jäsenvaltioiden välillä, Belgia ja Tanska siirsivät asian 26. maaliskuuta 2010 eläinlääkekomitealle direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan 1 kohdan nojalla.

Valmisteiden hyväksymistä koskevien kansallisten päätösten erot liittyivät pääasiassa amoksisilliinin, klavulaanihapon ja prednisolonin yhdistelmän perusteisiin lehmien utaretulehduksen hoidossa.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin käsittelemään seuraavia seikkoja:

1. sen arviointi, onko Synulox Lactating Cow -valmisteen ja sen muiden kauppanimien teho osoitettu lypsävien lehmien utaretulehduksen hoidossa
2. jos valmisteen teho on osoitettu, sen arviointi, onko amoksisilliinin, klavulaanihapon ja prednisolonin yhdistelmä parempi kuin pelkästään amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmällä annettu hoito
3. sen arviointi, onko tämän valmisteen hyöty-riskisuhde suotuisa ja jos ei, tuleeko myyntilupia i) muuttaa vai tuleeko ne ii) peruuttaa tai iii) peruuttaa määräajaksi turvallisuuteen ja tehokkuuteen liittyvien seikkojen vuoksi.

Nykyisten valmisteyhteenvedojen pääasialliset epäyhtenäisyydet koskevat seuraavia seikkoja:

- käyttöaiheet
- annostus
- varoajat.

2. Keskustelu käytettävissä olevista tiedoista

Teho nimettyjä taudinaiheuttajia vastaan

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmällä on laajakirjoinen antimikrobiaalinen vaikutus, mukaan lukien beetalaktamaasia tuottaviin eliöihin. Toimitettujen farmakodynaamisten tietojen mukaan esitetyt taudinaiheuttajat ovat herkkiä klavulaanihapon ja amoksisilliinin yhdistelmälle. Aikaisempien ja viimeisimpien tietojen mukaan beetalaktamaaseja tuottavien taudinaiheuttajien, esimerkiksi *Staphylococcus aureuksen* ja *Escherichia coli* esiintyvyyttä lehmien utaretulehduksissa voidaan pitää joillakin alueilla korkeana.

Menettelyssä arvioitiin pienin bakteerien kasvua estävä lääkepitoisuus (MIC) useiden utaretulehduksen taudinaiheuttajien osalta monissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa ja erilaisissa maatalouden olosuhteissa. Maailmanlaajuisesti useimpien utaretulehduksen taudinaiheuttajien herkkyys *in vitro* oli hyvin suuri. Amoksisilliinin kanssa annettu klavulaanihappo lisää lääkevalmisteen tehoa utaretulehduksen taudinaiheuttajia vastaan, ja sen myötä nimettyjen taudinaiheuttajien MIC-arvo pelkkään amoksisilliiniin nähden pieneni huomattavasti.

Lopputuotteella tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa maidossa havaittiin yksittäisiä amoksisilliinipitoisuuksia, jotka olivat *Staphylococcus aureuksen* osalta yli MIC₉₀-arvon (2 µg/ml) 12 tunnin kuluttua viimeisestä infuusiosta. *Escherichia coli* MIC₉₀-arvon (16 µg/ml) osalta amoksisilliinin yksittäiset pitoisuudet maidossa olivat yli MIC₉₀-arvon kaksi ensimmäistä infuusiota kattavan ajanjakson aikana. Kolmannen infuusion jälkeen *Escherichia coli* MIC₉₀-arvo säilyi hyvin 10 tuntia, ja pitoisuudet olivat osittain hyväksyttäviä 12 tunnin kuluttua. Vuorokauden (24 tunnin) kuluttua pitoisuudet olivat liian pieniä verrattuna MIC₉₀-arvoon.

Synulox Lactating Cow -valmisteesta ja sen muista kauppanimistä toimitettiin kaksi kliinistä tutkimusta:

- Valmisteen tehoa lypsävien lehmien kliinisen utaretulehduksen hoidossa verrattiin toiseen eläinlääkevalmisteeseen, joka on hyväksytty Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Vertailuvalmiste oli hyväksytty samoihin käyttöaiheisiin (*Staphylococci*, *Streptococci*, *Escherichia coli*), mutta sen koostumus oli erilainen (penetamaatti, dihydrostreptomysiini, framysetiini ja prednisoloni). Myös antoväli oli eri (vertailuvalmisteella 24 tuntia ja Synulox Lactating Cow -valmisteella 12 tuntia). Näiden valmisteiden välillä ei havaittu tilastollista eroa kliinisesti ja bakteriologisesti. Synulox Lactating Cow -valmiste oli siis vähintään yhtä hyvä (non-inferiority) kuin vertailuvalmiste. Todettakoon kuitenkin, että itsestään paranemisen vaikutusta ei arvioitu *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttamissa tapauksissa.
- Toisessa tutkimuksessa Synulox Lactating Cow -valmisteen tehoa lypsävien lehmien kliinisen utaretulehduksen hoidossa verrattiin toiseen lääkevalmisteeseen, joka oli hyväksytty Ranskassa. Vertailuvalmisteen koostumus oli erilainen (kloksasilliinin ja ampisilliinin yhdistelmä). Synulox Lactating Cow oli kliinisesti ja bakteriologisesti vähintään yhtä hyvä kuin vertailuvalmiste *Staphylococcus aureus*-, *Streptococcus agalactiae*-, *Streptococcus dysgalactiae*- ja *Streptococcus uberis* -bakteereita sekä gramnegatiivisia bakteereita vastaan.

Synulox Lactating Cow -valmiste osoittautui tehokkaaksi seuraavia tärkeimpiä utaretulehdusta aiheuttavia taudinaiheuttajia vastaan: *Staphylococci*, *Streptococci* ja *Escherichia coli*. *Escherichia coli* -infektioiden osalta itsestään paranemisen vaikutusta ei kuitenkaan arvioitu.

Kirjallisuuskatsaus utaretulehdusta aiheuttavien kliinisesti merkitsevien taudinaiheuttajien tämänhetkisestä vastustuskyvystä amoksisilliinille ja klavulaanihapolle osoittaa resistenssin jäävän alhaiseksi.

Yleiskatsauksen perusteella Alankomaista peräisin olevat tiedot, jotka kattavat kuuden vuoden ajanjakson, viittaavat siihen, että näyttöä MIC-arvon merkitsevästä ja johdonmukaisesta suurenemisesta amoksisilliiniin, klavulaanihapon ja kefalosporiinien osalta ei ole.

Sen sijaan on hieman näyttöä siitä, että monista Euroopan maista eristetyn, utaretulehdusta aiheuttavan *E. coli* -bakteerin vastustuskyky amoksisilliinille ja klavulaanihapolle on todella lisääntynyt. Tunnistettut, etenkin utaretulehduksen taudinaiheuttajista peräisin olevat isolaatit, jotka kantavat ESBL-ominaisuutta, eivät kuitenkaan vaikuta olevan lisääntymässä niin nopeasti, että siitä aiheutuisi suurta huolta.

Kansanterveydellisen riskin osalta maha-suolikanavan bakteerit eivät merkitsevästi altistu mikrobilääkkeille tämän intramammaarisen valmisteen antamisen jälkeen. Lisäksi maito pastöroidaan (lähes aina) ennen kuin ihmiset käyttävät sitä, joten intramammaarisen hoidon jälkeen mahdollisesti vastustuskykyisistä taudinaiheuttajista ihmisten terveydelle aiheutuva riski on paljon pienempi kuin valmisteen systeemisestä käytöstä aiheutuva riski.

Huolimatta prednisolonin tehoa koskevista päätelmistä yhdistelmän katsottiin olevan tehokas nimettyjä taudinaiheuttajia vastaan. Valmisteen tehosta *Escherichia coli* -bakteeria vastaan todetaan, että valmisteen käyttö ei välttämättä ole aiheenmukaista itsestään paranemisen kannalta.

Näin ollen eläinlääkekomitea hyväksyi valmisteelle seuraavat käyttöaiheet:

”Käytettäväksi kliinisten utaretulehdusten hoitoon mukaan lukien seuraavien taudinaiheuttajien aiheuttamat infektiot:

Staphylococci (mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavat kannat)

*Streptococci (mukaan lukien *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* sekä *S. uberis*)*

Escherichia coli (mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavat kannat).”

Koska kliinistä utaretulehdusta suositellaan yleensä hoidettavaksi ensisijaisesti kapeakirjoisella mikrobilääkkeellä ja mahdollisuuksien mukaan vasta bakteriologisen diagnoosin jälkeen, valmisteyhteenvedoon ehdotettiin sisällytettäväksi suosituksia valmisteen järkevästä käytöstä.

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohdassa 4.5 (Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet) olevia suosituksia valmisteen järkevästä käytöstä tulisi muuttaa seuraavasti:

*”Valmistetta tulee käyttää ainoastaan kliinisen utaretulehduksen hoitoon. Valmisteen käytön tulee perustua paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin nimettyjen bakteereiden herkkyydestä, ja myös viralliset ja paikalliset mikrobilääkkeiden käyttöä koskevat periaatteet on huomioitava. Valmisteen käytön tulee mielellään perustua herkkyystesteihin. Valmisteen käyttöä on vältettävä laumoissa, joista ei ole eristetty beetalaktamaasia tuottavia *Staphylococci*-kantoja. Eläinlääkäreiden tulee pyrkiä käyttämään kapeakirjoisia antibiootteja, mikäli mahdollista. Valmisteen epäasiamukainen käyttö saattaa lisätä beetalaktaamiantibiooteille vastustuskykyisten bakteereiden määrää ja heikentää beetalaktaamiantibioottihoidon tehoa mahdollisen ristiresistenssin vuoksi.”*

Synolox RTU:n kanssa annettavan yhdistelmähoidon osalta tätä suositusta puoltavia tietoja ei toimitettu. Näin ollen eläinlääkekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen poistaa tämä suositus valmisteyhteenvedosta.

Prednisolonin lisäarvo lääkeaineyhdistelmässä

Nykyisen valmisteyhteenvedon mukaan prednisoloni vaikuttaa tulehdusta estävästi, mikä auttaa vähentämään utaretulehdukseen liittyvää, mahdollisesti haitallista turvotusta ja tulehdusta. Tämä ei

kuitenkaan vaikuta valkosolujen kykyyn torjua infektiota. Eräissä farmakokineettisissä tutkimuksissa osoitettiin, että prednisolonin läpikulkuaika maidossa/utareissa ei ole pidentynyt (noin 8–10 tunnin kuluttua infuusion jälkeen prednisolonipitoisuudet olivat alle 1 µg/ml).

Kokeelliset tutkimukset tukevat tätä löydöstä.

Streptococcus uberis -bakteeria koskevassa altistumistutkimuksessa lehmille annettiin kerta-annos valmistetta. Utareiden turvotus oli vähentynyt neljän ja kuuden tunnin kuluttua hoidosta, mutta solutasolla ei havaittu merkitsevää vaikutusta.

Ennen altistusta *Escherichia coli* -endotoksiinille annettuna prednisoloni saattaa pienentää utareneläjänneksen kokoa joissakin aikapisteissä kahdeksan tunnin kuluessa.

Staphylococcus aureus -altistumistutkimuksessa havaittiin, että utareiden kovettuminen, turvotus ja tulehdus olivat vähentyneet joissakin aikapisteissä valmisteen antamisen jälkeen. Valkosolumäärien keskimääräinen ero ei ollut merkitsevästi erilainen lääkevalmisteen antamisen jälkeisinä näyttöottoaikoina, mikä viittaa siihen, että pienet prednisolonipitoisuudet eivät vaikuttaneet valkosolujen määriin merkittävästi.

Vaikka nämä kokeelliset tutkimukset osoittivat, että prednisolonilla on suotuisa vaikutus utaretulehdukseen joissakin aikapisteissä lääkevalmisteen antamisen jälkeen, niissä oli kuitenkin tilastollisia puutteita (pieni määrä lehmiä, ei ryhmiteltyjä tilastollisia analyyseja aineistosarjoista), joiden vuoksi havaittujen vaikutusten merkitsevyydestä ei voitu tehdä päätelmiä.

Kahden edellä kuvatun kliinisen tutkimuksen perusteella ei ollut mahdollista tehdä päätelmiä prednisolonin lisäarvosta ilman vertailua valmisteeseen, joka sisältäisi amoksisilliiniä ja klavulaanihappoa mutta ei prednisolonia.

Vaikka yhdistelmän on osoitettu johtavan tulehduksen paranemiseen sekä kliinisesti että bakteriologisesti, katsottiin, etteivät myyntiluvan haltijat olleet osoittaneet prednisolonin tehoa lääkeaineyhdistelmässä.

Prednisolonin hyötyä pidetään epäsuorana ja sen odotetaan olevan lyhytaikaista. Prednisolonin intramammaarinen antaminen ei näytä vaikuttavan neutrofiilien toimintaan. Prednisolonista ei havaittu immuunijärjestelmää muuttavia vaikutuksia.

Valmisteen koostumuksen siedettävyyttä oli hyväksyttävä.

Myyntiluvan haltijat eivät siis voineet osoittaa prednisolonin tehoa yhdistelmässä. Näin ollen prednisolonin suotuisa kliininen vaikutus tulehduksessa jää kyseenalaiseksi. Prednisolonin mukanaolo valmisteessa ei kuitenkaan aiheuta riskiä eläinten terveydelle tai kansanterveydelle.

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että koska prednisolonin ei ollut osoitettu tuottavan valmisteelle lisäarvoa, valmisteyhteenvedon kohdassa 5 (Farmakologiset ominaisuudet) oleva maininta "*Prednisoloni on glukokortikoidi, jolla on tulehdusta ehkäiseviä tai lievittäviä ominaisuuksia. Intramammaarisen infuusion jälkeen prednisoloni saattaa vähentää tulehduksen paikallisia merkkejä (turvotus ja siitä johtuva infektoituneen utareneläjänneksen koko)*" korvataan maininnalla "*Prednisoloni on tulehdusta ehkäisevä ja lievittävä kortikosteroidi.*"

Annostuksen yhtenäistäminen

Kaksi Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Ranskassa tehtyä kliinistä tutkimusta (ks. yllä) puolsivat ehdotettua annostusta.

Yhden ruiskeen sisältö on infusoitava kuhunkin infektoituneeseen utareneljännekseen vedinkanavan kautta välittömästi lypsämisen jälkeen 12 tunnin välein kolmen peräkkäisen lypsykerran ajan.

Staphylococcus aureus -bakteerin aiheuttamissa infektioissa pidempi antibakteerinen hoito voi olla tarpeen.

Koska valmisteesta ei ole toimitettu tietoja, jotka puoltaisivat pidempikestoisen hoidon tehokkuutta, valmisteyhteenvedon kohtaan 4.9 (Annostus ja antotapa) on lisätty seuraava suositus:

”Staphylococcus aureus -bakteerin aiheuttamissa infektioissa pidempi antibakteerinen hoito voi olla tarpeen. Hoidon kokonaiskesto määräytyy eläinlääkärin harkinnan perusteella, mutta hoidon on oltava riittävän pitkä sen varmistamiseksi, että intramammaarinen infektio parantuu täysin.”

Pidempikestoinen hoito ei vaikuta maidon ja lihan suositeltuihin varoaikoihin.

Varoajojen yhtenäistäminen

Liha ja sisäelimet:

Ehdotetulle varoajalle saatiin tukea lääkeainejäämiä koskevasta tutkimuksesta, jossa 20 lehmälle annettiin yksi Synulox Lactating Cow -ruiske infuusiona kaikkiin utareneljänneksiin 12 tunnin välein kolmen peräkkäisen lypsykerran ajan. Eläimet teurastettiin 12, 24, 36, 48 ja 72 tunnin kuluttua viimeisestä lääkeannoksesta. Kudoksenäytteistä analysoitiin amoksisilliini-, klavulaanihappo- ja prednisolonipitoisuus validoidulla HPLC-menetelmällä. Amoksisilliinijäämät olivat rajoittava tekijä maksassa ja munuaisissa. Tulosten perusteella varoajaksi olisi voitu asettaa kolme vuorokautta, mutta myyntiluvan haltijat suosittelevat varoajaksi seitsemää vuorokautta. Vaadittua pidempi varoaika on turvallisuusmarginaali, joka kattaa kaikki huolenaiheet, joita pidempikestoisesta hoidosta saattaa syntyä.

Maito:

Maidon varoajalle saatiin tukea kahdesta lääkeainejäämätutkimuksesta. Ensimmäisessä tutkimuksessa, joka käsitti kahdeksan lypsävää lehmää, amoksisilliini oli rajoittava vaikuttava aine määritettäessä varoaikaa, joksi näiden tietojen perusteella tulisi asettaa seitsemän lypsykertaa (84 tuntia).

Toisessa tutkimuksessa 20:tä tervettä lypsävää lehmää hoidettiin testivalmisteella kolme kertaa intramammaarisesti. Annostus oli yksi ruiske infusoituna kuhunkin utareneljännekseen vedinkanavan kautta välittömästi lypsykerran jälkeen kolmen peräkkäisen lypsykerran ajan. Jokaisesta eläimestä otettiin maidonäytteitä välittömästi ennen testivalmisteen antamista sekä seuraavan 16 lypsykerran ajan. Ensimmäinen näyte otettiin 12 tunnin kuluttua viimeisestä lääkeaineannoksesta. Merkkijäämien analyttiset määritykset tehtiin korkean erotuskyvyn nestekromatografilla. Amoksisilliini oli rajoittava vaikuttava aine maidon varoajan määrittämisessä. Arvot olivat pienempiä kuin suurimmat sallitut jäämäraajat viidennestä lypsykerrasta alkaen, ja puoliintumisaajan arvioitiin olevan alle 12 tuntia.

Käyttämällä konservatiivisinta laskentamenetelmää turvallista pitoisuutta koskevan ajan laskemisessa ja ottamalla laskentaan viides lypsykerta varoajaksi saatiin 6,1 lypsykertaa tai 73,4 tuntia, jotka pyöristettiin seitsemäksi lypsykerraksi tai 84 tunniksi.

Pahimman mahdollisen tilanteen skenaarion (jossa kaikkia utareneljänneksiä hoidettiin suositellulla annostuksella) perusteella myyntiluvan haltijan ehdottamia varoaikoja (84 tuntia tai seitsemän lypsykertaa) pidettiin hyväksyttävänä. Koska biokertyvyyttä maitoon ei ole havaittu, pidempikestoisella hoidolla ei ole vaikutusta varoaikoihin.

Näin ollen lääkeainejäämiä koskevat tiedot puoltavat varoajoiksi 84 tuntia maidon osalta ja seitsemän vuorokautta lihan ja sisäelinten osalta.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Synulox Lactating Cow -valmiste ja sen muut kauppanimet on kellertävä tai haalean ruskea emäksinen öljysuspensio, joka sisältää amoksisilliinia, klavulaanihappoa ja prednisolonia. Valmiste hajoaa nopeasti maidossa. Sitä saa kertakäyttöisissä intramammaariruiskeina, jotka sisältävät 50 mg klavulaanihappoa kaliumklavulanaattina, 200 mg amoksisilliinia amoksisilliinitrihydraattina sekä 10 mg prednisolonia kolmen gramman suspensiossa.

Valmiste on tarkoitettu lypsävien lehmien kliinisen utaretulehduksen hoitoon.

Valmiste on tehokas mainituissa käyttöaiheissa eli lypsävien lehmien kliinisen utaretulehduksen hoidossa, mukaan lukien seuraaviin taudinaiheuttajiin liittyvät infektiot:

- Staphylococci (mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavat kannat)
- Streptococci (mukaan lukien *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* ja *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavat kannat).

Utaretulehdusta aiheuttavien taudinaiheuttajien herkkyyttä amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmälle koskevan arvioinnin perusteella näyttää siltä, että pääasialliset lehmien utaretulehdusta aiheuttavat bakteerit ovat edelleen herkkiä klavulanaatilla tehostetulle amoksisilliinille.

Kansanterveydellisen riskin suhteen maha-suolikanavan bakteerit eivät altistu merkitsevästi mikrobilääkkeille tämän intramammaarisen valmisteen antamisen jälkeen. Lisäksi maito pastöroidaan (lähes aina) ennen kuin ihmiset käyttävät sitä, joten intramammaarisen hoidon jälkeen mahdollisesti vastustuskykyisistä taudinaiheuttajista ihmisten terveydelle aiheutuva riski on paljon pienempi kuin valmisteen systeemisestä käytöstä aiheutuva riski.

Prednisoloniin liittyvän riskin osalta valmisteen koostumuksen siedettävyyden on hyväksyttävä. Prednisolonin intramammaarinen antaminen ei näytä vaikuttavan neutrofiilien toimintaan. Prednisolonista ei havaittu immuunijärjestelmää muokkaavia vaikutuksia.

Vaikka prednisolonin kliininen lisäarvo Synulox Lactating Cow -valmisteessa on kyseenalainen, kliinisissä tutkimuksissa ja lääketurvatoiminnassa ei ole havaittu sen käytöstä aiheutuvia riskejä.

Varoajat (84 tuntia maidon osalta ja seitsemän vuorokautta lihan ja sisäelinten osalta) olivat riittävästi perusteltuja.

Valmisteyhteenvedoon suositeltiin lisättäväksi valmisteen järkevää käyttöä koskevia asianmukaisia suosituksia.

Koska valmisteen on osoitettu olevan tehokas nimettyyn käyttöaiheeseen ja koska kliinisissä tutkimuksissa ja lääketurvatoiminnassa ei ole havaittu sen käyttöön liittyviä riskejä, hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- eläinlääkekomitea katsoi, että lausuntomenettelyn ensisijainen tavoite koski valmisteen tehokkuutta lypsävien lehmien utaretulehduksen hoidossa sekä lisäarvoa valmisteen sisältämästä prednisolonista,
- eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijan ehdottaman valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausselosteen sekä muut toimitetut tiedot kokonaisuudessaan,

eläinlääkekomitea katsoi, että valmisteen hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuisa valmisteyhteenvetoon ehdotettujen muutosten kanssa. Näin ollen eläinlääkekomitea suositteli myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Synulox Lactating Cow -valmistetta ja sen muita kauppanimiä (*ks. liite I*) koskevassa liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenveto, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

"Valmisteen nimi" (täytetään kansallisesti)
Intramammaarisuspensio, lypsävälle lehmälle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttavat aineet:

Yksi ruisku (3 g) sisältää:

Amoksisilliinitrihydraattia vastaten amoksisilliinia	200 mg
Kaliumklavulanaattia vastaten klavulaanihappoa	50 mg
Prednisolonia	10 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Intramammaarisuspensio.
Vaalean kermanvärinen/ruskeankeltainen öljysuspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Nauta (lypsävät lehmät)

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Kliinisen mastiitin hoitoon, silloin kun infektion aiheuttaja on jokin seuraavista taudinaiheuttajiista:
stafylokokit (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien)
streptokokit (*S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* ja *S.uberis* mukaan lukien)
Escherichia coli (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien)

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää eläimille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä beetalaktaamiantibiooteille.

4.4 Erityisvaroitukset

Ei saa käyttää tapauksissa, joihin liittyy *Pseudomonas*-infektio.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Pyyhi vetimen kärki sopivalla desinfiointiaineella ennen hoitoa.

Vastuulliseen käyttöön liittyvät varotoimenpiteet

Valmistetta saa käyttää vain kliinisen mastiitin hoitoon.

Valmisteen käytön on perustuttava paikalliseen (alueelliseen, tilakohtaiseen) epidemiologiseen tietoon kohdebakteerin herkkyydestä, ja viralliset sekä paikalliset mikrobilääkkeiden käyttöön liittyvät ohjeet

on huomioitava.

Valmisteen käytön tulisi ensisijaisesti perustua herkkyyystestiin.

Vältä valmisteen käyttöä, jos karjasta ei ole eristetty beetalaktamaasia tuottavaa stafylokokkikantaa. Eläinlääkärin on pyrittävä käyttämään mahdollisuuksien mukaan kapeakirjoisia antibiootteja. Valmisteen epäasianmukainen käyttö saattaa lisätä beetalaktaamiantibiooteille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja saattaa heikentää beetalaktaamiantibioottien hoitotehoa mahdollisen ristiresistenssin seurauksena.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Penisilliinit ja kefalosporiinit saattavat aiheuttaa yliherkkyyttä (allergiaa) injektion tai inhalaation jälkeen, lääkkeen nielemisen jälkeen tai ihokontaktin jälkeen. Yliherkkyys penisilliineille voi johtaa ristireaktioihin kefalosporiineille ja päinvastoin. Allergiset reaktiot näille aineille voivat olla joskus vakavia.

Älä käsittele tätä valmistetta, jos tiedät olevasi herkistynyt sille tai jos sinua on kehoitettu välttämään kosketusta tällaisiin valmisteisiin.

Käsittele valmistetta erittäin varoen välttääksesi altistuminen ja huomioi kaikki suositellut varotoimet. Jos sinulle kehittyä altistumisen jälkeen oireita, kuten ihottumaa, hakeudu lääkärin hoitoon ja näytä tämä varoitus lääkärille. Kasvojen, huulten tai silmien turvotus tai hengitysvaikeudet ovat vakavampia oireita ja vaativat välitöntä lääkärinhoitoa.

Pese kädet käytön jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ei tunneta.

4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Ei erityisiä varotoimia.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.9 Annostus ja antotapa

Puhdista ja desinfioi vetimen kärki ennen lääkkeen infusoimista

Infusoi yhden ruiskun sisältö vedinkanavan kautta kuhunkin hoidettavaan neljänneeseen heti lypsytyn jälkeen 12 tunnin välein kolmen peräkkäisen lypsytyn ajan.

Jos infektion aiheuttaja on *Staphylococcus aureus*, pidempi mikrobilääkehoito saattaa olla tarpeen. Hoidon kokonaiskesto määräytyy siksi eläinlääkärin harkinnan mukaan, mutta sen tulisi olla riittävän pitkä, jotta utare varmasti paranee tartunnasta täysin.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Vahingossa tapahtuneesta yliannoksesta ei odoteta aiheutuvan haittavaikutuksia.

4.11 Varoaika

Teurastus: 7 vrk

Maito: 84 tuntia. Jos lehmä lypsetään kaksi kertaa päivässä, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi vasta seitsemännestä lypsystä viimeisen hoitokerran jälkeen. Jos lypsytiheys on toisenlainen, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi vastaavan ajanjakson kuluttua viimeisestä hoitokerrasta (esim. jos lehmä lypsetään kolme kertaa päivässä, maitoa voidaan käyttää ihmisravinnoksi yhdenneštoista lypsystä lähtien).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Amoksisilliini on laajakirjoinen bakterisidinen beetalaktaamiantibiootti. Klavulaanihappo inaktivoi beetalaktamaaseja. Niiden yhdistelmä tehoaa beetalaktamaasia tuottavia organismeja vastaan.

Prednisoloni on tulehdusta estävä kortikosteroidi.

Klavulaanihapon ja amoksisilliinin yhdistelmä on aktiivinen *in vitro* monia kliinisesti merkityksellisiä bakteereja vastaan, kuten seuraavia taudinaiheuttajia vastaan, jotka liittyvät yleisesti naudan mastiittiin:

stafylokokit (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien)

streptokokit (*S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* ja *S. uberis* mukaan lukien)

arkanobakteerit (*A. pyogenes* mukaan lukien)

Escherichia coli (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien)

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkalsiumalumiinisilikaatti (kuivattu)

Mineraaliöljy (koostumus A)

Koostumus A:

Emulgoituva vaha

Valkovaseliini

Kevyt nestemäinen parafiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 18 kuukautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kuivassa paikassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Pientiheyspolyeteeniruiskut kartonkipakkauksessa, joka sisältää 3, 12, 24 tai 300 ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täytetään kansallisesti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täytetään kansallisesti

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Täytetään kansallisesti

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti

MYyntipÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

Kartonkinen ulkopakkaus

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

"Valmisteen nimi" (täytetään kansallisesti)
Intramammaarisuspensio, lypsävälle lehmälle

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET

Yksi ruisku (3 g) sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Amoksisilliinitrihydraatti (vastaten amoksisilliinia)	200 mg
Kaliumklavulanaatti (vastaten klavulaanihappoa)	50 mg
Prednisoloni	10 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Intramammaarisuspensio.

4. PAKKAUSKOKO

3 ruiskua
12 ruiskua
24 ruiskua
300 ruiskua

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta (lypsävät lehmät).

6. KÄYTTÖAIHEET

Kliinisen utaretulehduksen hoitoon, myös silloin kun infektion aiheuttaja on jokin seuraavista taudinaiheuttajiista:

stafylokokit (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien)
streptokokit (*S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* ja *S. uberis* mukaan lukien)
Escherichia coli (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien).

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Maitorauhaseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA

Varoaika:

Teurastus: 7 vrk.

Maito: 84 tuntia, eli 7 lypsykertaa kaksi kertaa päivässä tapahtuvan lypsyn yhteydessä tai 11 lypsykertaa kolme kertaa päivässä tapahtuvan lypsyn yhteydessä.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Valmistetta saa käyttää vain kliinisen utaretulehduksen hoitoon.

Valmisteen käytön tulisi ensisijaisesti perustua herkkyyystestiin.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kuivassa paikassa.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen

Eläimille - vain eläinlääkärin määräyksestä.

14. MERKINTÄ "EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE."

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Täytetään kansallisesti

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Täytetään kansallisesti

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

Polyeteeniruisku

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

"Valmisteen nimi" (täytetään kansallisesti)
Intramammaarisuspensio, lypsävälle lehmälle

2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT

Amoksisilliini	200 mg
Klavulaanihappo	50 mg
Prednisoloni	10 mg

3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ

Yksi annos (3 g)

4. ANTOREITIT

Maitorauhaseen.

5. VAROAIKA

Varoaika:
Teurastus: 7 vrk
Maito: 84 tuntia

6. ERÄNUMERO

Lot

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

8. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"

Eläimille.

PAKKAUSSELOSTE

"Valmisteen nimi" (täytetään kansallisesti) intramammaarisuspensio, lypsävälle lehmälle

1. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:
Täytetään kansallisesti

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

"Valmisteen nimi" (täytetään kansallisesti) intramammaarisuspensio, lypsävälle lehmälle

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Vaikuttavat aineet:

Yksi ruisku (3 g) sisältää:

Amoksisilliinia (amoksisilliinitrihydraattina):	200 mg
Klavulaanihappoa (kaliumklavulanaattina):	50 mg
Prednisolonia:	10 mg

4. KÄYTTÖAIHEET

Kliinisen utaretulehduksen hoito, silloin kun infektion aiheuttaja on jokin seuraavista taudinaiheuttajiista:

stafylokokit (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien)

streptokokit (*S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* ja *S.uberis* mukaan lukien)

Escherichia coli (beetalaktamaasia tuottavat kannat mukaan lukien).

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää eläimille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä beetalaktaamiantibiooteille.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Ei tunneta.

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Nauta (lypsävät lehmät).

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Infusoi yhden ruiskun sisältö vedinkanavan kautta kuhunkin hoidettavaan neljännekseen heti lypsyn

jälkeen 12 tunnin välein kolmen peräkkäisen lypsyn ajan.

Jos infektion aiheuttaja on *Staphylococcus aureus*, pidempi mikrobilääkehoito saattaa olla tarpeen.

Hoidon kokonaiskesto määräytyy siksi eläinlääkärin harkinnan mukaan, mutta sen tulisi olla riittävän pitkä, jotta utare varmasti paranee tartunnasta täysin.

9. ANNOSTUSOHJEET

Puhdista ja desinfioi vetimen kärki ennen lääkkeen infusoimista.

10. VAROAIKA

Teurastus: 7 vrk

Maito: 84 tuntia, eli 7 lypsykertaa kaksi kertaa päivässä tapahtuvan lypsyn yhteydessä tai 11 lypsykertaa kolme kertaa päivässä tapahtuvan lypsyn yhteydessä.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä kuivassa paikassa.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ei saa käyttää etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityiset käyttöön liittyvät varotoimenpiteet

Valmistetta saa käyttää vain kliinisen utaretulehduksen hoitoon.

Valmisteen käytön on perustuttava paikalliseen (alueelliseen, tilakohtaiseen) epidemiologiseen tietoon kohdebakteerin herkkyydestä, ja viralliset sekä paikalliset mikrobilääkkeiden käyttöön liittyvät ohjeet on huomioitava.

Valmisteen käytön tulisi mieluiten perustua herkkyyystestiin.

Vältä valmisteen käyttöä, jos karjasta ei ole eristetty beetalaktamaasia tuottavaa stafylokokkikantaa.

Eläinlääkärin on pyrittävä käyttämään mahdollisuuksien mukaan kapeakirjoisia antibiootteja.

Valmisteen epäasianmukainen käyttö saattaa lisätä beetalaktaamiantibiooteille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja saattaa heikentää beetalaktaamiantibioottien hoitotehoa mahdollisen ristiresistenssin seurauksena.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Penisilliinit ja kefalosporiinit saattavat aiheuttaa yliherkkyyttä (allergiaa) injektion tai inhalaation jälkeen, lääkkeen nielemisen jälkeen tai ihokontaktin jälkeen. Yliherkkyys penisilliineille voi johtaa ristireaktioihin kefalosporiineille ja päinvastoin. Allergiset reaktiot näille aineille voivat olla joskus vakavia.

Älä käsittele tätä valmistetta, jos tiedät olevasi herkistynyt sille tai jos sinua on kehoitettu välttämään kosketusta tällaisiin valmisteisiin.

Käsittele valmistetta erittäin varoen välttääksesi altistumisen ja huomioi kaikki suositellut varotoimet.

Jos sinulle kehittyy altistumisen jälkeen oireita, kuten ihottumaa, hakeudu lääkäriin hoitoon ja näytä tämä varoitus lääkäriille. Kasvojen, huulten tai silmien turvotus tai hengitysvaikeudet ovat vakavampia oireita ja vaativat välitöntä lääkärihoitoa.

Pese kädet käytön jälkeen.

**13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI
JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Täytetään kansallisesti

15. MUUT TIEDOT

Täytetään kansallisesti