

## **Aneks I**

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, okresów karencji, podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich**

| <b>Państwo<br/>Członkowskie<br/>EU/EEA</b> | <b>Podmiot<br/>odpowiedzialny</b>                                                                               | <b>Nazwa</b>                                            | <b>INN</b>                                                                                                     | <b>Moc</b>               | <b>Postać<br/>farmaceutyczne</b> | <b>Gatunki<br/>zwierząt</b> | <b>Okres karencji<br/>(tkanki jadalne i<br/>mleko)</b>                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Austria                                    | Pfizer Corporation<br>Austria GmbH<br>Floridsdorfer<br>Hauptstraße 1<br>1210 Wien<br>Austria                    | Synulox comp -<br>Injektoren für Kühe                   | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br>50 mg<br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne:<br>4 dni<br>Mleko: 3 dni                                                                                                               |
| Bułgaria                                   | Pfizer Animal<br>Health MA EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich<br>Kent CT13 9NJ<br>Wielka Brytania                | Synulox Lactating<br>Cow                                | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br>50 mg<br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko: 60 godzin<br>W leczeniu<br>połączonym z<br>podaniem SYNULOX<br>RTU:<br>Tkanki jadalne: 42<br>dni.<br>Mleko: 60 godzin. |
| Cypr                                       | PFIZER HELLAS AE<br>243 Mesogeion<br>Ave.<br>154 51 Neo<br>Psichiko<br>Athens<br>Grecja                         | SYNULOX LC                                              | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br>50 mg<br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne:<br>4 dni<br>Mleko: 72 godzin                                                                                                           |
| Czechy                                     | Pfizer, spol. s r.o.<br>Veterinární divize –<br>Anumal Health<br>Stroupežnického 17<br>150 00 Praha 5<br>Czechy | SYNULOX LC 260<br>mg intramam.<br>suspension for cattle | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br>50 mg<br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko: 84 godzin<br>(7 udojów)                                                                                                |
| Francja                                    | PFIZER<br>23/25 Avenue Du<br>Docteur<br>Lannelongue<br>75014 Paris<br>Francja                                   | SYNULOX<br>INTRAMAMMAIRE                                | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br>50 mg<br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko: 2 dni                                                                                                                  |

| <b>Państwo<br/>Członkowskie<br/>EU/EEA</b> | <b>Podmiot<br/>odpowiedzialny</b>                                            | <b>Nazwa</b>              | <b>INN</b>                                                                                                     | <b>Moc</b>               | <b>Postać<br/>farmaceutyczne</b> | <b>Gatunki<br/>zwierząt</b> | <b>Okres karencji<br/>(tkanki jadalne i<br/>mleko)</b> |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Grecja                                     | PFIZER HELLAS A.E<br>Mesogion Av 242<br>15451 N.Psichiko<br>Athens<br>Grecja | SYNULOX LC                | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br>50 mg<br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 3 dni<br>Mleko: 72 godzin              |
| Węgry                                      | Pfizer Kft.<br>Alkotás u. 53.<br>1123 Budapest<br>Węgry                      | SYNULOX LC<br>tőgyinfúzió | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br>50 mg<br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 4 dni<br>Mleko: 60 godzin              |

| <b>Państwo<br/>Członkowskie<br/>EU/EEA</b> | <b>Podmiot<br/>odpowiedzialny</b>                                                                             | <b>Nazwa</b>                                         | <b>INN</b>                                                                                                     | <b>Moc</b>                       | <b>Postać<br/>farmaceutyczne</b> | <b>Gatunki<br/>zwierząt</b> | <b>Okres karencji<br/>(tkanki jadalne i<br/>mleko)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Irlandia                                   | Pfizer Healthcare<br>Ireland, Trading as<br>Pfizer Animal<br>Health<br>Ringaskiddy<br>County Cork<br>Irlandia | Synulox Lactating<br>Cow Intramammary<br>suspension. | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne:<br>7 dni<br>Mleko: 60 godzin<br>Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko (krowy dojone<br>dwa razy dziennie):<br>60 godzin (tj. po<br>piątym udoju) od<br>ostatniego podania<br>leku. Jeżeli krowy<br>dojone są w inny<br>sposób mleko może<br>być przeznaczone do<br>spożycia przez ludzi<br>tylko przy zachowaniu<br>takiego samego<br>okresu od ostatniego<br>podania leku (np. przy<br>trzykrotnym dojeniu w<br>ciągu dnia, mleko<br>może być<br>przeznaczone do<br>spożycia przez ludzi<br>dopiero po 8<br>udojach). W leczeniu<br>połączonym z<br>podaniem SYNULOX<br>RTU:<br>Tkanki jadalne: 42<br>dni.<br>Mleko: 80 godzin. |

| <b>Państwo<br/>Członkowskie<br/>EU/EEA</b> | <b>Podmiot<br/>odpowiedzialny</b>                                                                 | <b>Nazwa</b>                                                        | <b>INN</b>                                                                                                     | <b>Moc</b>                       | <b>Postać<br/>farmaceutyczne</b> | <b>Gatunki<br/>zwierząt</b> | <b>Okres karencji<br/>(tkanki jadalne i<br/>mleko)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Włochy                                     | PFIZER ITALIA<br>Via Valbiondone<br>113<br>00188 Roma<br>Włochy                                   | SYNULOX<br>ENDOMAMMARIO                                             | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne : 4 dni<br>Mleko: 108 godzin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Łotwa                                      | Pfizer Animal<br>Health MA EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ<br>Wielka Brytania | Synulox LC<br>Suspensija<br>ievadišanai tesmenī<br>laktējošām govīm | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko (krowy dojone<br>dwa razy dziennie):<br>60 godzin (tj. po<br>piątym udoju) od<br>ostatniego podania<br>leku. Jeżeli krowy<br>dojone są w inny<br>sposób mleko może<br>być przeznaczone do<br>spożycia przez ludzi<br>tylko przy zachowaniu<br>takiego samego<br>okresu od ostatniego<br>podania leku (np. przy<br>trzykrotnym dojeniu w<br>ciągu dnia, mleko<br>może być<br>przeznaczone do<br>spożycia przez ludzi<br>dopiero po 8<br>udojach). W leczeniu<br>połączonym z<br>podaniem SYNULOX<br>RTU:<br>Tkanki jadalne: 42<br>dni.<br>Mleko: 60 godzin. |

| <b>Państwo<br/>Członkowskie<br/>EU/EEA</b> | <b>Podmiot<br/>odpowiedzialny</b>                                                                       | <b>Nazwa</b>                                                                        | <b>INN</b>                                                                                                     | <b>Moc</b>                       | <b>Postać<br/>farmaceutyczne</b> | <b>Gatunki<br/>zwierząt</b> | <b>Okres karencji<br/>(tkanki jadalne i<br/>mleko)</b>                                                                                                 |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Litwa                                      | Pfizer Animal<br>Health MA EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich<br>Kent CT13 9NJ<br>Wielka Brytania        | SYNULOX LC,<br>intramaminė<br>suspensija                                            | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko: 60 godzin<br>W leczeniu<br>połączonym z<br>podaniem SYNULOX<br>RTU:<br>Tkanki jadalne: 42<br>dni.<br>Mleko: 60 godzin. |
| Norwegia                                   | Pfizer Oy<br>Animal Health<br>Tietokuja 4<br>00330 Helsinki<br>Finlandia                                | Synulox comp. vet                                                                   | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Emulsja<br>dowymieniowa          | Bydło                       | Tkanki jadalne: 6 dni<br>Mleko: 5 dni                                                                                                                  |
| Polska                                     | Pfizer Trading<br>Polska Sp. z o. o.<br>ul. Rzymowskiego<br>34<br>02 – 697 Warszawa<br>Polska           | SYNOLUX L.C.<br>(200mg + 50mg +<br>10mg)/3g,<br>zawiesina<br>dowymieniowa,<br>bydło | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne:<br>4 dni<br>Mleko: 60 godzin                                                                                                           |
| Portugalia                                 | Laboratórios Pfizer,<br>Lda<br>Lagoas Park -<br>Edifício 10<br>Porto Salvo<br>2470 Oeiras<br>Portugalia | SYNULOX LC<br>suspensão<br>intramamária para<br>bovinos em lactação                 | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne:<br>14 dni<br>Mleko: 2 dni                                                                                                              |

| <b>Państwo<br/>Członkowskie<br/>EU/EEA</b> | <b>Podmiot<br/>odpowiedzialny</b>                                                                                  | <b>Nazwa</b>                                                                                                           | <b>INN</b>                                                                                                     | <b>Moc</b>                       | <b>Postać<br/>farmaceutyczne</b> | <b>Gatunki<br/>zwierząt</b> | <b>Okres karencji<br/>(tkanki jadalne i<br/>mleko)</b>                                                                                                 |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rumunia                                    | Pfizer Animal<br>Health MA EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich<br>Kent CT13 9NJ<br>Wielka Brytania                   | SYNULOX LC,<br>amoxicilină, acid<br>clavulanic,<br>prednisolon,<br>suspensie<br>intramamara pentru<br>vaci in lactatie | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne:<br>7 dni<br>Mleko: 60 godzin<br>W leczeniu<br>połączonym z<br>podaniem SYNULOX<br>RTU:<br>Tkanki jadalne: 42<br>dni.<br>Mleko: 14 dni. |
| Słowacja                                   | Pfizer Luxembourg<br>SARL, o.z.<br>Pfizer AH<br>Pribinova 25<br>811 09 Bratislava<br>Słowacja                      | Synulox LC 260 mg<br>intramammary<br>suspension                                                                        | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko: 84 godziny<br>(7 udojów)                                                                                               |
| Słowenia                                   | PFIZER<br>Luxembourg SARL<br>51,Avenue<br>J.F.Kennedy<br>1855<br>Luksemburg                                        | SYNULOX LC<br>intramamarna<br>suspensija za krave<br>v laktaciji                                                       | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne:<br>7 dni<br>Mleko: 60 godzin                                                                                                           |
| Hiszpania                                  | PFIZER, S.A.<br>Avd. Europa 20-B<br>Parque Empresarial<br>La Moraleja<br>28108 Alcobendas<br>(Madrid)<br>Hiszpania | SYNULOX LC                                                                                                             | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko: 60 godzin lub<br>5 udojów                                                                                              |

| <b>Państwo<br/>Członkowskie<br/>EU/EEA</b> | <b>Podmiot<br/>odpowiedzialny</b>                                                | <b>Nazwa</b>                                        | <b>INN</b>                                                                                                     | <b>Moc</b>                       | <b>Postać<br/>farmaceutyczne</b> | <b>Gatunki<br/>zwierząt</b> | <b>Okres karencji<br/>(tkanki jadalne i<br/>mleko)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Holandia                                   | Pfizer<br>Rivium Westlaan<br>142<br>2909 LD Capelle<br>a/d<br>Ijssel<br>Holandia | Avuloxil                                            | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko: 4 dni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Wielka Brytania                            | Pfizer Ltd<br>Ramsgate Road<br>Sandwich<br>Kent CT13 9NJ<br>Wielka Brytania      | Synulox Lactating<br>Cow Intramammary<br>Suspension | Amoxicillin (as<br>amoxicillin trihydrate)<br>Clavulanic acid (as<br>potassium<br>clavulanate)<br>Prednisolone | 200 mg<br><br>50 mg<br><br>10 mg | Zawiesina<br>dowymieniowa        | Bydło                       | Tkanki jadalne: 7 dni<br>Mleko (krowy dojone<br>dwa razy dziennie):<br>60 godzin (tj. po<br>piątym udoju) od<br>ostatniego podania<br>leku. Jeżeli krowy<br>dojone są w inny<br>sposób mleko może<br>być przeznaczone do<br>spożycia przez ludzi<br>tylko przy zachowaniu<br>takiego samego<br>okresu od ostatniego<br>podania leku (np. przy<br>trzykrotnym dojeniu w<br>ciągu dnia, mleko<br>może być<br>przeznaczone do<br>spożycia przez ludzi<br>dopiero po 8<br>udojach). W leczeniu<br>połączonym z<br>podaniem SYNULOX<br>RTU:<br>Tkanki jadalne: 42<br>dni.<br>Mleko: 60 godzin. |

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej.**

# Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Synulox Lactating Cow i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

## 1. Wstęp

Preparat Synulox Lactating Cow i nazwy produktów związanych to oleista zawiesina o barwie jasnokremowej/płowożółtej zawierająca amoksycylinę, kwas klawulanowy i prednizolon w bazie szybko rozpuszczającej się w mleku. Produkt występuje w jednorazowych strzykawkach dowymieniowych zawierających 200 mg amoksycyliny w postaci amoksycyliny trójwodnej, 50 mg kwasu klawulanowego w postaci klawulanianu potasu i 10 mg prednizolonu w 3 g zawiesiny.

Produkt jest przeznaczony do leczenia jawnego klinicznie zapalenia gruczołu mlekowego u krów w okresie laktacji, w tym w przypadkach zakażeń wywołanych przez następujące patogeny:

- Gronkowce (w tym szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę);
- Paciorkowce (w tym *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (w tym szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę).

Z powodu rozbieżnych decyzji podjętych na szczeblu krajowym w państwach członkowskich, dotyczących zatwierdzenia preparatu Synulox Lactating Cow i nazwy produktów związanych oraz z uwagi na różnice w charakterystykach produktu leczniczego weterynaryjnego (ChPL) zatwierdzonych w państwach członkowskich w dniu 26 marca 2010 r. Belgia i Dania zgłosiły zagadnienie do CVMP na mocy art. 34 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE.

Przyczyną rozbieżnych decyzji krajowych dotyczących zatwierdzenia produktów było głównie uzasadnienie zastosowania skojarzenia amoksycyliny, kwasu klawulanowego i prednizolonu w leczeniu zapalenia gruczołu mlekowego u bydła.

Zwrócono się do CVMP o rozstrzygnięcie następujących szczegółowych zagadnień:

1. ocena, czy wykazano skuteczność preparatu Synulox Lactating Cow i nazwy produktów związanych w zapaleniu gruczołu mlekowego u krów w okresie laktacji;
2. jeśli skuteczność została potwierdzona – ocena, czy skuteczność terapii skojarzonej amoksycyliną, kwasem klawulanowym i prednizolonem jest większa niż leczenia amoksycyliną z samym kwasem klawulanowym.
3. rozstrzygnięcie, czy stosunek korzyści do ryzyka produktu jest korzystny, a jeśli nie, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać (i) zmienione, (ii) odwołane czy (iii) zawieszone na podstawie danych o bezpieczeństwie i skuteczności.

Głównymi punktami obecnie obowiązujących ChPL, w których stwierdzono rozbieżności, były:

- Wskazania;
- Dawkowanie;
- Okresy karencji.

## 2. Omówienie dostępnych danych

### Skuteczność przeciwko patogenom docelowym

Skojarzenie amoksycyliny i kwasu klawulanowego cechuje się szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej z włączeniem  $\beta$ -organizmów wytwarzających laktamazę. Według przedstawionych danych farmakodynamicznych określone patogeny są wrażliwe na skojarzenie kwasu klawulanowego z amoksycyliną. Na podstawie wcześniejszych i ostatnich danych częstość występowania patogenów wytwarzających  $\beta$ -laktamazę, tj. *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* w przypadkach zapalenia gruczołu mlekowego u bydła, może być w niektórych regionach uznana za wysoką.

Dokonano ponownej oceny minimalnego stężenia hamującego (ang. Minimum Inhibitory Concentration, MIC) dla wielu różnych patogenów wywołujących zapalenie gruczołu mlekowego w wielu państwach członkowskich Unii Europejskiej, a zatem w wielu warunkach hodowlanych. Na całym świecie wrażliwość *in vitro* większości patogenów wywołujących zapalenie gruczołu mlekowego była bardzo wysoka. Kwas klawulanowy jest wartościowym dodatkiem do amoksycyliny poprawiającym skuteczność przeciwko patogenom wywołującym zapalenie gruczołu mlekowego, który przyczynił się do znacznego zmniejszenia MIC amoksycyliny stosowanej w monoterapii dla patogenów docelowych.

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych z produktem końcowym wykryto stężenia amoksycyliny w mleku powyżej MIC<sub>90</sub> (2 µg/ml) dla *Staphylococcus aureus* do 12 godzin po podaniu ostatniego wlewu. W odniesieniu do MIC<sub>90</sub> (16 µg/ml) dla *Escherichia coli* w okresie obejmującym dwa pierwsze wlewy stężenia amoksycyliny w mleku były wyższe niż MIC<sub>90</sub>. Po trzecim wlewie MIC<sub>90</sub> dla *Escherichia coli* utrzymywało się przez 10 godzin, a po 12 godzinach stężenia były częściowo dopuszczalne. Po 24 godzinach stężenia były zbyt niskie w porównaniu do MIC<sub>90</sub>.

Przedstawiono dwa badania kliniczne dotyczące preparatu Synulox Lactating Cow i nazwy produktów związanych:

- Skuteczność produktu w leczeniu klinicznie jawnego zapalenia gruczołu mlekowego u krów mlecznych w okresie laktacji porównano ze skutecznością innego weterynaryjnego produktu leczniczego zatwierdzonego w Wielkiej Brytanii. Produkt porównywany został zatwierdzony w podobnych wskazaniach (gronkowce, paciorkowce, *Escherichia coli*), ale ma inny skład (fenetamat, dihydrostreptomycyna, framycetyna i prednizolon) oraz inny schemat dawkowania (24-godzinna przerwa w dawkowaniu w przypadku preparatu porównywanego zamiast 12-godzinnej dla preparatu Synulox Lactating Cow). Nie wykryto statystycznej różnicy w klinicznym i bakteriologicznym działaniu produktu. Preparat Synulox Lactating Cow okazał się nie gorszy od produktu porównywanego. Zwrócono jednak uwagę, że nie uwzględniono wpływu samowyleczenia w przypadkach *Escherichia coli*.
- W drugim badaniu porównano skuteczność preparatu Synulox Lactating Cow w leczeniu klinicznie jawnego zapalenia gruczołu mlekowego u krów mlecznych w okresie laktacji ze skutecznością innego weterynaryjnego produktu leczniczego zatwierdzonego we Francji. Produkt porównywany miał inny skład (skojarzenie kloksacyliny i ampicyliny). Kliniczna i bakteriologiczna skuteczność preparatu Synulox Lactating Cow przeciwko *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* i bakteriom Gram-ujemnym nie była gorsza od skuteczności produktu porównywanego.

Wykazano skuteczność preparatu Synulox Lactating Cow w odniesieniu do głównych patogenów zapalenia gruczołu mlekowego: gronkowców, paciorkowców i *Escherichia coli*. Nie wzięto jednak pod uwagę wpływu samowyleczenia w zakażeniach wywołanych przez *Escherichia coli*.

Przegląd piśmiennictwa dotyczący obecnego poziomu oporności na skojarzenie amoksycyliny i kwasu klawulanowego patogenów istotnych klinicznie w zapaleniu gruczołu mlekowego wskazuje, że oporność pozostaje na niskim poziomie.

Ogólny przegląd wskazuje, że w okresie sześciu lat obserwacji prowadzonych w Holandii nie było zgłoszeń istotnego i stałego wzrostu wartości MIC skojarzenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego oraz cefalosporyn.

Istnieją pewne dowody wskazujące na rzeczywisty wzrost oporności na skojarzenie amoksycyliny i kwasu klawulanowego

*E. coli* wywołującej zapalenie gruczołu mlekowego, wyizolowanej w wielu krajach Europy. Częstość wykrywania izolatów szczepów posiadających ESBL, szczególnie wśród patogenów zapalenia gruczołu mlekowego, nie wydaje się wzrastać w tempie, które mogłoby budzić większe obawy.

W odniesieniu do zagrożenia dla zdrowia ludzi, bakterie żołądkowo-jelitowe nie są w istotny sposób narażone na działanie przeciwbakteryjne po podaniu dowymieniowym i mleko jest (prawie zawsze) pasteryzowane przed spożyciem przez ludzi, a więc zagrożenie dla zdrowia ludzi wynikające z potencjalnie opornych patogenów po leczeniu dowymieniowym jest o wiele niższe niż zagrożenie, jakie wynikłoby z ogólnoustrojowego stosowania leku.

Pomimo wniosków dotyczących skuteczności prednizolonu, skojarzenie zostało uznane za skuteczne przeciwko proponowanym patogenom. W odniesieniu do skuteczności przeciwko *Escherichia coli* uważa się, że produkt może być niewskazany w przypadku samowyleczenia.

W wyniku tego CVMP uzgodnił następujące wskazania do stosowania produktu:

*„Do stosowania w klinicznie jawnym zapaleniu gruczołu mlekowego, w tym w przypadkach związanych z zakażeniami następującymi patogenami: gronkowce (w tym β-szczepy wytwarzające laktamazę), paciorkowce (w tym *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*), *Escherichia coli* (w tym β-szczepy wytwarzające laktamazę)”.*

Ponieważ ogólnie zaleca się, aby klinicznie jawne zapalenie gruczołu mlekowego leczyć w pierwszym rzucie lekiem o wąskim spektrum przeciwbakteryjnym i, kiedy to możliwe, po wcześniejszym ustaleniu rozpoznania bakteriologicznego, zaproponowano, aby w ChPL zamieścić wytyczne dotyczące rozważnego stosowania.

W związku z tym CVMP uznał, że wytyczne dotyczące rozważnego stosowania w ChPL w punkcie 4.5 – „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania” – powinny zostać zmienione w następujący sposób:

*„Produkt należy stosować w leczeniu jedynie jawnego klinicznie zapalenia gruczołu mlekowego. Stosowanie produktu powinno opierać się na miejscowych (regionalnych, na poziomie farmy) informacjach epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii docelowych oraz z uwzględnieniem prawnych i lokalnych przepisów dotyczących stosowania leków przeciwbakteryjnych. Najlepiej, aby stosowanie produktu było uzasadnione wynikami testów wrażliwości. Należy unikać stosowania produktu w stadach, w których nie wyizolowano szczepów gronkowców wytwarzających β-laktamazę. Weterynarze powinni dążyć do tego, aby, jeśli to możliwe, stosować antybiotyki o wąskim spektrum przeciwbakteryjnym. Niewłaściwe stosowanie produktu może doprowadzić do wzrostu występowania bakterii opornych na antybiotyki β-laktamowe i może zmniejszyć skuteczność leczenia antybiotykami β-laktamowymi z uwagi na możliwość oporności krzyżowej”.*

W odniesieniu do możliwości leczenia skojarzonego za pomocą preparatu Synulox RTU, nie przedstawiono danych na poparcie takiego zalecenia. CVMP zaakceptował zatem propozycję podmiotów odpowiedzialnych, aby usunąć to zalecenie z informacji o produkcie.

### **Dodatkowa korzyść z obecności prednizolonu w skojarzeniu.**

Aktualna ChPL zawiera informację, że prednizolon ma działanie przeciwzapalne, które pomaga zmniejszać potencjalnie niszczący obrzęk i stan zapalny w przebiegu zapalenia gruczołu mlekowego bez wpływu na odpowiedź krwinek białych na zakażenie. W badaniu farmakokinetycznym wykazano, że prednizolon nie ma przedłużonego czasu pozostawania w mleku/wymieniu (po około 8–10 godzinach po podaniu stężenia prednizolonu były niższe niż 1 µg/ml).

Na poparcie tego twierdzenia przedstawiono wyniki badań doświadczalnych.

W prowokowanym zakażeniu *Staphylococcus uberis* jednorazowe podanie produktu zmniejszyło obrzęk wymienia w czasie 4–6 godzin po podaniu, ale nie obserwowano istotnego wpływu na odpowiedź komórkową.

Prednizolon podany przed ekspozycją na endotoksynę *Escherichia coli* może zmniejszyć wielkość ćwiartki wymienia w pewnych punktach czasowych w okresie 8 godzin.

Podczas ekspozycji na *Staphylococcus aureus* po podaniu produktu obserwowano zmniejszenie obrzęku i stanu zapalnego wymienia w pewnych punktach czasowych. Średnie liczby zróżnicowanych krwinek białych nie różniły się istotnie w punktach czasowych pobierania próbek po zastosowaniu leczenia, co wskazuje, że niskie stężenia prednizolonu nie wpływają w istotny sposób na liczbę krwinek białych.

Choć w tych badaniach doświadczalnych wykazano korzystny wpływ prednizolonu na stan zapalny wymienia w pewnych punktach czasowych po zastosowaniu leczenia, stwierdzono braki statystyczne (małe liczby krów włączonych do badań, niezgrupowane analizy statystyczne zestawów danych), które wskazywały, że wyciągnięcie wniosków dotyczących istotności obserwowanych wpływów było niemożliwe.

Na podstawie dwóch opisanych powyżej badań klinicznych nie można było wyciągnąć wniosku dotyczącego dodatkowej korzyści z obecności prednizolonu, ponieważ nie przeprowadzono porównania z produktem zawierającym amoksylicynę i kwas klawulanowy bez prednizolonu.

Dlatego, pomimo iż wykazano kliniczne i bakteriologiczne wyleczenie za pomocą preparatu, uznano, że podmioty odpowiedzialne nie wykazały skuteczności prednizolonu w skojarzeniu.

Korzyść ze stosowania prednizolonu jest uznana za pośrednią i krótkotrwałą. Wydaje się, że podanie dowymieniowe prednizolonu nie wpływa na czynność neutrofilów. Nie obserwowano wpływów immunomodulujących prednizolonu.

Tolerancja preparatu była możliwa do zaakceptowania.

Podsumowując, podmioty odpowiedzialne nie zdołały wykazać skuteczności prednizolonu w skojarzeniu. Korzystny klinicznie przeciwzapalny wpływ prednizolonu pozostaje zatem wątpliwy. Jednak obecność prednizolonu w produkcie nie stanowi ryzyka dla zdrowia ludzi ani zwierząt.

W związku z tym CVMP uznał, że skoro nie wykazano dodatkowej korzyści z obecności prednizolonu w produkcie, twierdzenie w punkcie 5. ChPL „Właściwości farmakologiczne”: „*Prednizolon jest glukokortykoidem o właściwościach przeciwzapalnych. Po wlewie dowymieniowym prednizolon może doprowadzić do zmniejszenia miejscowych objawów zapalenia (obrzęk i wywołany nim rozmiar zakażonej ćwiartki wymienia)*” należy zastąpić twierdzeniem: „*Prednizolon jest kortykosteroidem o działaniu przeciwzapalnym*”.

## Ujednolicenie dawkowania

Dawkowanie zostało poparte dwoma badaniami klinicznymi przeprowadzonymi w Wielkiej Brytanii i Francji (patrz wyżej).

Zawartość jednej strzykawki należy wprowadzić do każdej zajętej ćwiartki wymienia poprzez kanał brodawki bezpośrednio po doju w odstępach 12-godzinnych przez trzy kolejne doje.

Stwierdzono jednak, że w przypadkach zakażeń wywołanych przez *Staphylococcus aureus* może być wymagany dłuższy czas leczenia.

Biorąc pod uwagę, że przedstawiono dane dotyczące produktu na poparcie skuteczności przedłużonego czasu trwania leczenia w punkcie 4.9 ChPL „Dawkowanie i droga podania”, zamieszczono następujące zalecenie:

*„W przypadkach zakażeń wywołanych przez Staphylococcus aureus może być wymagany dłuższy czas leczenia przeciwbakteryjnego. Zatem łączny czas leczenia zależy od decyzji weterynarza, jednak leczenie powinno być na tyle długie, aby zapewnić całkowite ustąpienie zakażenia”.*

Dłuższy czas trwania leczenia nie wpłynie na zalecane okresy karencji dla mięsa i mleka.

## Ujednolicenie okresów karencji

### Tkanki jadalne:

Okres karencji został poparty wynikami badania nad zmniejszeniem poziomu pozostałości, w którym 20 krowom podawano zawartość jednej strzykawki preparatu Synulox Lactating Cow do każdej z 4 ćwiartek wymienia co 12 godzin po 3 kolejnych dojach. Zwierzęta zostały zabite po 12, 24, 36, 48 i 72 godzinach po podaniu ostatniej dawki leku. Analizę próbek tkanek na zawartość amoksycyliny, kwasu klawulanowego i prednizolonu przeprowadzono za pomocą zatwierdzonej metody HPLC. Czynnikiem ograniczającym w wątrobie i nerkach były pozostałości amoksycyliny. Choć wyliczony na podstawie danych okres karencji wyniósł 3 dni, podmioty odpowiedzialne zaproponowały okres karencji równy 7 dniom. Dłuższy niż to konieczne okres karencji zapewnia margines bezpieczeństwa, odpowiada na wszelkie obawy związane z przedłużonym czasem leczenia.

### Mleko:

Okres karencji dla mleka ustalono na podstawie dwóch badań nad zmniejszeniem poziomu pozostałości. W pierwszym badaniu, do którego włączono 8 krów mlecznych w okresie laktacji, ograniczającą substancją czynną była amoksycylina w ustaleniu okresu karencji, który według tych danych powinien wynosić 7 dojów (84 godziny).

W drugim badaniu 20 zdrowych krów mlecznych w okresie laktacji zostało poddanych 3-krotnemu leczeniu drogą dowymieniową za pomocą badanego produktu w dawce 1 strzykawki podanej do każdej ćwiartki wymienia przez kanał brodawki bezpośrednio po doju przez 3 kolejne doje. Próbkę mleka zostały pobrane od każdego zwierzęcia bezpośrednio przed podaniem badanego produktu, a następnie po 16 dojach, rozpoczynając 12 godzin po podaniu ostatniej dawki leku. Oceny analityczne pozostałości markera zostały przeprowadzone za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Ograniczającą substancją w ustaleniu okresu karencji dla mleka była amoksycylina. Od 5. doju wartości wyniosły poniżej maksymalnych limitów pozostałości i okres półtrwania ustalono na poniżej 12 godzin.

Za pomocą najbardziej zachowawczej metody obliczania czasu do osiągnięcia bezpiecznego stężenia z włączeniem do obliczeń 5. doju ustalono okres karencji równy 6,1 doju lub 73,4 godziny, co zaokrąglono do 7 dojów lub 84 godzin.

Zakładając najgorszy scenariusz przypadku, w którym wszystkie ćwiartki wymienia leczone są zgodnie z zalecanym dawkowaniem, zaakceptowano okres karencji równy 84 godzinom lub 7 dojom, zgodny z tym proponowanym przez podmioty odpowiedzialne. Dłuższy czas trwania leczenia nie będzie miał wpływu na okres karencji, ponieważ nie obserwowano bioakumulacji w mleku.

Podsumowując, dane dotyczące zmniejszenia poziomów pozostałości przemawiają za okresami karencji: 84 godziny dla mleka i 7 dni dla tkanek jadalnych.

### 3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Preparat Synulox Lactating Cow i nazwy produktów związanych to oleista zawiesina o barwie jasnokremowej/płowożółtej zawierająca kwas klawulanowy, amoksycylinę i prednizolon w bazie szybko rozpuszczającej się w mleku. Występuje w postaci jednorazowych strzykawk dowymieniowych zawierających 50 mg kwasu klawulanowego w postaci klawulanianu potasu, 200 mg amoksycyliny w postaci amoksycyliny trójwodnej i 10 mg prednizolonu w 3 g zawiesiny.

Produkt jest przeznaczony do leczenia jawnego klinicznie zapalenia gruczołu mlekowego u krów w okresie laktacji.

Produkt jest skuteczny w proponowanych wskazaniach: leczenie jawnego klinicznie zapalenia gruczołu mlekowego u krów w okresie laktacji, w tym w przypadkach związanych z zakażeniem następującymi patogenami:

- gronkowce (w tym szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)
- paciorkowce (w tym *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (w tym szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)

Ocena wrażliwości patogenów wywołujących zapalenie gruczołu mlekowego na amoksycylinę z kwasem klawulanowym wskazuje, że główne czynniki bakteryjne zapalenia gruczołu mlekowego u bydła są nadal podatne na amoksycylinę wzmocnioną kwasem klawulanowym.

W odniesieniu do zagrożenia dla zdrowia ludzi, bakterie żołądkowo-jelitowe nie są w istotny sposób narażone na działanie przeciwbakteryjne po podaniu dowymieniowym i mleko jest (prawie zawsze) pasteryzowane przed spożyciem przez ludzi, a więc zagrożenie dla zdrowia ludzi wynikające z potencjalnie opornych patogenów po leczeniu dowymieniowym jest o wiele niższe niż zagrożenie, jakie wynikłoby z ogólnoustrojowego stosowania leku.

W odniesieniu do ryzyka związanego z prednizolonem tolerancja preparatu jest dopuszczalna. Dowymieniowe podanie prednizolonu nie ma wpływu na czynność neutrofilów. Nie obserwowano wpływów immunomodulujących prednizolonu.

Pomimo wątpliwości dotyczących dodatkowej korzyści klinicznej prednizolonu zawartego w preparacie Synulox Lactating Cow, w badaniach klinicznych i badaniach w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie stwierdzono zagrożeń związanych z jego stosowaniem.

Okresy karencji 84 godziny dla mleka i 7 dni dla tkanek jadalnych zostały w odpowiedni sposób uzasadnione.

Wprowadzono odpowiednie zalecenia dotyczące rozważnego stosowania.

Ponieważ wykazano skuteczność produktu w proponowanym wskazaniu i nie stwierdzono ryzyka w związku z jego stosowaniem w badaniach klinicznych i badaniach przeprowadzonych w ramach

nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, stosunek korzyści do ryzyka został uznany za korzystny.

## **Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej**

Zważywszy, że:

- CVMP rozpatrzył podstawowy zakres arbitrażu dotyczący skuteczności produktu w leczeniu zapalenia gruczołu mlekowego u krów w okresie laktacji i dodatkową korzyść z obecności prednizolonu w produkcie;
- CVMP dokonał oceny charakterystyk produktu leczniczego weterynaryjnego, oznakowania opakowań i ulotek informacyjnych proponowanych przez podmioty odpowiedzialne i zapoznał się ze wszystkimi przedstawionymi danymi;

CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu pozostaje korzystny po warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian do informacji o produkcie. Dlatego CVMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna zostały przedstawione w Aneksie III, w odniesieniu do preparatu Synulox Lactating Cow i nazwy produktów związanych (*patrz Aneks I*).

## **Aneks III**

**Charakterystyka Produktu Leczniczego**  
**Oznakowanie opakowań, ulotka informacyjna**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

*Nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)*  
zawiesina dowymieniowa dla bydła

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY PRODUKTU LECZNICZEGO

*Substancja czynna:*

1 tubostrzykawka (3g) zawiera:

|                                                                 |        |
|-----------------------------------------------------------------|--------|
| Amoksycylina trójwodna odpowiadająca amoksycylinie w ilości     | 200 mg |
| Potasu klawulanian odpowiadający kwasowi klawulanowemu w ilości | 50 mg  |
| Prednizolon                                                     | 10 mg  |

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina dowymieniowa.  
Jasno kremowa/brazowawa oleista zawiesina

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło (krowy w okresie laktacji)

#### 4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Do stosowania w klinicznych przypadkach *mastitis* obejmujących zakażenia wywołane przez następujące, patogeny:

Gronkowce (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)

Paciorkowce (włączając *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* and *S. uberis*)

*Escherichia coli* (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia

Nie stosować w przypadku zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas*.

#### 4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

##### **Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt**

Przed leczeniem oczyścić końcówkę strzyku odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym

##### **Zalecenia dotyczące rozsądnego stosowania**

Produkt powinien być stosowany tylko do leczenia klinicznego mastitis

Zastosowanie produktu powinno być oparte na miejscowych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii docelowych i uwzględniać obowiązujące wytyczne dotyczące polityki antybiotykowej

Użycie produktu powinno opierać się o wyniki badań antybiotykowrażliwości

Należy unikać stosowania produktu w stadach, w których nie wyizolowano szczepów *Staphylococci* wytwarzających  $\beta$ -laktamazę. Jeżeli to możliwe, lekarze weterynarii powinni dążyć do stosowania antybiotyków o wąskim spektrum działania.

Nieodpowiednie stosowanie produktu może powodować zwiększoną przewelencję bakterii opornych na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe i może prowadzić do spadku skuteczności leczenia tymi antybiotykami ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

#### **Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom**

Penicyliny i cefalosporyny mogą powodować nadwrażliwość (alergie) występującą po ich iniekcji, inhalacji, połknięciu lub po kontakcie ze skórą. Nadwrażliwość na penicyliny może prowadzić do wystąpienia reakcji krzyżowych na cefalosporyny i odwrotnie. Reakcje alergiczne na te substancje, czasami, mogą być ciężkie.

Osoby o znanej nadwrażliwości lub te, którym zalecono unikanie pracy z takimi substancjami powinny unikać kontaktu z tym produktem.

By uniknąć narażenia na produkt, należy obchodzić się z produktem z zachowaniem szczególnej ostrożności, biorąc pod uwagę wszystkie zalecane środki ostrożności.

Jeżeli w następstwie ekspozycji na produkt pojawią się takie objawy jak wysypka skórna, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi niniejsze ostrzeżenia. Obrzęk twarzy, warg lub oczu, trudności w oddychaniu są poważniejszymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Po użyciu umyć ręce.

#### **4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)**

Nieznane.

#### **4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności**

Brak szczególnych ostrzeżeń.

#### **4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji**

Nieznane.

#### **4.9 Dawkowanie i droga podania**

Przed podaniem produktu, końcówkę strzyku należy umyć i zdezynfekować.

Zawartość tubostrzykawki należy podać przez kanał strzykowy do każdej leczonej ćwiartki wymienia, natychmiast po jej zdojeniu, co 12 godzin po trzech kolejnych udojach.

W przypadku zakażeń wywołanych przez *Staphylococcus ureus*, może być konieczny dłuższy okres leczenia. Dlatego długość leczenia musi być ustalona przez lekarza weterynarii, jednak terapia powinna być prowadzona do czasu całkowitego wyleczenia zapalenia wymienia.

#### **4.10 Przedawkowani (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeżeli niezbędne**

Wystąpienie działań niepożądanych po przypadkowym przedawkowaniu nie jest spodziewane.

#### **4.11 Okres karencji**

Tkanki jadalne: 7 dni

Mleko: 84 godziny. Mleko pochodzące od krów dojonych dwa razy dziennie może być przeznaczone do spożycia przez ludzi po 7 udoju od ostatniego podania produktu. Jeżeli krowy są dojone w inny sposób, mleko może być przeznaczone do konsumpcji przez ludzi tylko po zachowaniu takiego

samemu okresu od ostatniego leczenia (np. w przypadku trzykrotnego dojenia w ciągu dnia, mleko może być przeznaczone do konsumpcji po 11 udoju).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Amoksycylina jest antybiotykiem  $\beta$ -laktamowym. Kwas klawulanowy inaktywuje betakataazy. Takie połączenie jest skuteczne wobec organizmów wytwarzających  $\beta$ -laktamazy. Prednizolon jest kortykosteroidem przeciwzapalnym.

*In vitro*, kombinacja kwasu klawulanowego i amoksycyliny jest aktywna wobec szerokiego zakresu, ważnych klinicznie bakterii, włączając organizmy, które powszechnie wywołują mastitis u bydła:

Staphylococci (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)

Streptococci (włączając *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*)

Arcanobacteria (włączając *A. pyogenes*)

*Escherichia coli* (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Skład jakościowy substancji pomocniczych**

Wapnia glinokrzemian sodowy (w proszku)

Olej mineralny (Formuła A)

Formuła A:

Wosk emulgujący

Parafina biała, miękka

Parafina ciekła, lekka

### **6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne**

Nieznane.

### **6.3 Okres ważności**

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać powyżej 25°C.

Przechowywać w suchym miejscu.

### **6.5 Rodzaj opakowania bezpośredniego i skład materiałów z których je wykonano**

Tubostrzykawki z polietylenu niskiej gęstości pakowane w pudełka tekturowe po 3, 12, 24 lub 300 sztuk.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania nieużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub odpadów pochodzących z tego produktu**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami

**7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

*Do wypełnienia narodowo*

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Do wypełnienia narodowo*

**9. DATA PRZEDŁUŻENIA TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Do wypełnienia narodowo*

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU  
LECZNICZEGO**

*Do wypełnienia narodowo*

## OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

### INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

*Nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)/ zawiesina dowymieniowa dla bydła*

#### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH I INNYCH SUBSTANCJI

1 tubostrzykawka (3g) zawiera:

**Substancja czynna:**

|                                                         |        |
|---------------------------------------------------------|--------|
| Amoksycylina trójwodna (co odpowiada amoksycylinie)     | 200 mg |
| Potasu klawulanian (co odpowiada kwasowi klawulanowemu) | 50 mg  |
| Prednizolon                                             | 10 mg  |

#### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina dowymieniowa

#### 4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

3 tubostrzykawki  
12 tubostrzykawk  
24 tubostrzykawki  
300 tubostrzykawk

#### 5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło (krowy w okresie laktacji)

#### 6. WSKAZANIA LECZNICZE

Do leczenia klinicznego mastitis włączając zakażenia wywołane przez następujące patogeny:  
Staphylococci (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)  
Streptococci (włączając *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*)  
*Escherichia coli* (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)

#### 7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie owymieniowe

## **8. OKRES KARENCJI**

Okres karencji:

Tkanki jadalne: 7 dni

Mleko: 84 godziny, tj. 7 udojów u krów dojonych dwukrotnie w ciągu dnia lub 11 udojów u krów dojonych trzykrotnie w ciągu dnia

## **9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE**

Produkt powinien być stosowany tylko w przypadkach klinicznego mastitis

Zaleca się stosowanie produktu w oparciu o wyniki badań antybiotykowrażliwości

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

## **10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII**

Termin ważności (EXP)

## **11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU**

Przechowywać poniżej 25 °C.

Przechowywać w suchym miejscu.

## **12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UNIESZKODLIWIANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami

## **13. NAPIS “WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, jeśli dotyczy**

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

## **14. NAPIS “PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI”**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

## **15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

*Do wypełnienia narodowo*

## **16. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Do wypełnienia narodowo*

|                        |
|------------------------|
| <b>17. NUMER SERII</b> |
|------------------------|

Nr serii

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Tubostrzykawka polietylenowa**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

*Nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)* zawiesina dowymieniowa dla bydła

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ (-YCH)**

Amoksycyлина                      200 mg  
Kwasowi klawulanowy      50 mg  
Prednizolon                      10 mg

**3. ZAWARTOŚĆ Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY DAWEK**

Jedna dawka (3 g)

**4. DROGA(I) PODANIA**

Podanie dowymieniowe

**5. OKRES KARENCJI**

Okres karencji:  
Tkanki jadalne: 7 dni  
Mleko: 84 godziny

**6. NUMER SERII**

Lot

**7. TERMIN WAŻNOŚCI SERII**

EXP

**8. NAPIS “WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”**

Wyłącznie dla zwierząt

## ULOTKA INFORMACYJNA

*Nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)* zawiesina dowymieniowa dla bydła

### 1. NAZWA I ADRES PODMITU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

*Do wypełnienia narodowo*

### 2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

*Nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)* zawiesina dowymieniowa dla bydła

### 3. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

#### **Substancje czynne:**

Jedna tubostrzykawka (3 g) zawiera:

Amoksycylina (jako amoksycylina trójwodna): 200 mg  
Kwas klawulanowy (jako potasu klawulanian): 50 mg  
Prednizolon: 10 mg

### 4. WSKAZANIA LECZNICZE

Do stosowania w przypadkach klinicznego mastitis włączając zakażenia wywołane przez następujące patogeny:

Staphylococci (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)  
Streptococci (włączając *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*)  
*Escherichia coli* (włączając szczepy wytwarzające  $\beta$ -laktamazę)

### 5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

### 6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nieznane.

W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych objawów lub innych objawów nie wymienionych w ulotce, poinformuj o nich swojego lekarza weterynarii.

### 7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło (krowy w okresie laktacji)

### 8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKI, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Zawartość jednej tubostrzykawki należy podać przez kanał strzykowy do każdej leczonej ćwiartki wymienia, natychmiast po jej zdojeniu, co 12 godzin, po trzech kolejnych udojach.

W przypadku zakażeń wywołanych przez *Staphylococcus aureus*, może być konieczna dłużej trwająca terapia. Dlatego czas całkowitego leczenia musi być ustalony przez lekarza weterynarii i powinien być wystarczająco długi by zapewnić całkowite wyleczenie zaplenia wymienia.

## **9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA**

Przed podaniem produktu należy umyć i zdezynfekować końcówkę strzyku.

## **10. OKRES KARENCJI**

Tkanki jadalne: 7 dni

Mleko: 84 godziny, tj. 7 udojów u krów dojonych dwukrotnie w ciągu dnia lub 11 udojów u krów dojonych trzykrotnie w ciągu dnia

## **11. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w suchym miejscu.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie używać po upływie daty ważności podanej na etykiecie po „EXP”

## **12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA**

### **Zalecenia dotyczące rozsądnego stosowania**

Produkt powinien być stosowany tylko do leczenia klinicznego mastitis

Zastosowanie produktu powinno być oparte na miejscowych (regionalnych, na poziomie fermy) informacjach epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii docelowych i uwzględniać obowiązujące wytyczne dotyczące polityki antybiotykowej.

Użycie produktu powinno opierać się o wyniki badań antybiotykowrażliwości.

Należy unikać stosowania produktu w stadach w których nie wyizolowano szczepów *Staphylococci* wytwarzających  $\beta$ -laktamazę. Jeżeli to możliwe, lekarze weterynarii powinni dążyć do stosowania antybiotyków o wąskim spektrum działania.

Nieodpowiednie stosowanie produktu może powodować zwiększoną prewelencję bakterii opornych na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe i może prowadzić do spadku skuteczności leczenia tymi antybiotykami ze względu na możliwą oporność krzyżową

### **Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom**

Penicyliny i cefalosporyny mogą powodować nadwrażliwość (alergie) występującą po ich iniekcji, inhalacji, połknięciu lub po kontakcie ze skórą. Nadwrażliwość na penicyliny może prowadzić do wystąpienia reakcji krzyżowych na cefalosporyny i odwrotnie. Reakcje alergiczne na te substancje, czasami, mogą być ciężkie.

Osoby o znanej nadwrażliwości lub te, którym zalecono unikanie pracy z takimi substancjami powinny unikać kontaktu z tym produktem.

Jeżeli w następstwie ekspozycji na produkt pojawią się takie objawy jak wysypka skórna, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi niniejsze ostrzeżenia. Obrzęk twarzy, warg lub oczu, trudności w oddychaniu są poważniejszymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Po użyciu umyć ręce

**13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY UNIESZKODLIWIANIU  
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH  
Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami

**14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI**

*Do wypełnienia narodowo*

**15. INNE INFORMACJE**

*Do wypełnienia narodowo*