

Παράρτημα Ι

**Λίστα των ονομάτων, φαρμακευτικής μορφής,
περιεκτικότητες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών
σκευασμάτων, είδη ζώων, χρόνος αναμονής, κάτοχοι άδειας
κυκλοφορίας στις χώρες μέλη.**

Χώρα Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικό τητες	Φαρμακευτική μορφή	Είδη ζώων	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Αυστρία	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί :4 ημέρες, γάλα: 3 ημέρες
Βουλγαρία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας : 7 ημέρες Γάλα: 60 ώρες Σε συνδυασμό με SYNULOX RTU: Κρέας: 42 ημέρες. Γάλα: 60 ώρες.
Κύπρος	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psichiko Athens Ελλάδα	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Βρώσιμοι ιστοί: 4 ημέρες Γάλα: 72 ώρες
Τσεχία	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Τσεχία	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας: 7 ημέρες Γάλα: 84 ώρες (7 αμέλγματα)
Γαλλία	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Γαλλία	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας: 7 ημέρες Γάλα: 2 ημέρες
Ελλάδα	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Ελλάδα	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας: 3 ημέρες Γάλα: 72 ώρες

Χώρα Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικό τητες	Φαρμακευτική μορφή	Είδη ζώων	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Ουγγαρία	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Ουγγαρία	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Εδώδιμοι ιστοί: 4 ημέρες Γάλα: 60 ώρες
Ιρλανδία	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Ιρλανδία	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 7 ημέρες Γάλα : 60 ώρες Κρέας : 7 ημέρες Γάλα (οι αγελάδες αρμέγονται δύο φορές την ημέρα) : 60 ώρες (π.χ στο 5° άρμεγμα) μετά την τελευταία θεραπεία . Όταν ακολουθείται κάποια άλλη ρουτίνα αμέλγματος , το γάλα θα πρέπει να δίνεται για ανθρώπινη κατανάλωση, μόνο μετά από την ίδια περίοδο από την τελευταία θεραπεία (π.χ με άρμεγμα 3 φορές την ημέρα, το γάλα που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση θα πρέπει να παίρνεται μετά το 8° άρμεγμα) Σε συνδυασμό με SYNULOX RTU: Κρέας: 42ημέρες. Γάλα: 80 ώρες.

Χώρα Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικό τητες	Φαρμακευτική μορφή	Είδη ζώων	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Ιταλία	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Ιταλία	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Meat : 4 days Milk : 108 hours
Λεττονία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Synulox LC Suspensija ievadīšanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας: 7 ημέρες Γάλα(οι αγελάδες αρμέγονται δύο φορές ημερησίως): 60 ώρες(π.χ στο 5° άρμεγμα) μετά την τελευταία θεραπεία. Όταν ακολουθείται κάποια άλλη ρουτίνα αμέλγματος , το γάλα θα πρέπει να δίνεται για ανθρώπινη κατανάλωση, μόνο μετά από την ίδια περίοδο από την τελευταία θεραπεία (π.χ με άρμεγμα 3 φορές την ημέρα, το γάλα που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση θα πρέπει να παίρνεται μετά το 8° άρμεγμα) Σε συνδυασμό με το SYNULOX RTU: Κρέας: 42 ημέρες. Γάλα: 60 ώρες.
Λιθουανία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας : 7 ημέρες Γάλα: 60 ώρες Σε συνδυασμό με το SYNULOX RTU: Κρέας: 42ημέρες. Γάλακ: 60 ώρες.

Χώρα Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικό τητες	Φαρμακευτική μορφή	Είδη ζώων	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Νορβηγία	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Φινλανδία	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό γαλάκτωμα	Βοοειδή	Κρέας: 6 ημέρες Γάλα: 5 ημέρες
Πολωνία	Βέλγιο Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Πολωνία	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	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 4 ημέρες Γάλα: 60 ώρες
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Πορτογαλία	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 14 ημέρες Γάλα: 2 ημέρες
Ρουμανία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsge Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	SYNULOX LC, amoxicilină, acid clavulanic, prednisolon, suspensie intramamara pentru vaci in lactatie	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 7 ημέρες Γάλα: 60 ώρες Σε συνδυασμό με το SYNULOX RTU: Κρέας : 42 ημέρες Γάλα: 14 ημέρες.
Σλοβακία	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Σλοβακία	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας: 7 ημέρες Γάλα: 84 ώρες(7 αρμέγματα)

Χώρα Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικό τητες	Φαρμακευτική μορφή	Είδη ζώων	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Σλοβενία	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Λουξεμβούργο	SYNULOX LC intramamarna suspensija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 7 ημέρες Γάλα: 60 ώρες
Ισπανία	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Ισπανία	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας : 7 ημέρες Γάλα: 60 ώρες ή 5 αρμένγματα
Ολλανδία	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Ολλανδία	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας: 7 ημέρες Γάλα: 4 ημέρες

Χώρα Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικό τητες	Φαρμακευτική μορφή	Είδη ζώων	Χρόνος αναμονής (κρέας και γάλα)
Ηνωμένο Βασίλειο	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Ενδομαστικό ενιαώρημα	Βοοειδή	Κρέας : 7 ημέρες Γάλα (οι αγελάδες αρμέγονται δύο φορές την ημέρα 60 ώρες (π.χ στο 5° άρμεγμα) μετά την τελευταία θεραπεία. Όταν ακολουθείται κάποια άλλη ρουτίνα αμέλγματος , το γάλα θα πρέπει να δίνεται για ανθρώπινη κατανάλωση, μόνο μετά από την ίδια περίοδο από την τελευταία θεραπεία (π.χ με άρμεγμα 3 φορές την ημέρα, το γάλα που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση θα πρέπει να παίρνεται μετά το 8° άρμεγμα) Σε συνδυασμό με το SYNULOX RTU: Κρέας : 42 ημέρες. Γάλα: 60 ώρες.

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της
επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Synulox Lactating Cow και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το Synulox Lactating Cow και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι ελαιώδες εναιώρημα χρώματος ανοιχτού μπεζ/ανοιχτού κίτρινου το οποίο περιέχει αμοξικιλίνη, κλαβουλανικό οξύ και πρεδνιζολόνη, είναι δε ειδικά σχεδιασμένο για ταχεία διασπορά στο γάλα. Το προϊόν διατίθεται σε ενδομαστικές σύριγγες μίας χρήσης με 200 mg αμοξικιλίνης σε μορφή τριυδρικής αμοξικιλίνης, 50 mg κλαβουλανικού οξέος σε μορφή κλαβουλανικού καλίου και 10 mg πρεδνιζολόνης σε 3 g εναιωρήματος.

Το προϊόν προορίζεται για τη θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας των βοοειδών σε αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο, περιλαμβανομένων των περιστατικών λοίμωξης που σχετίζονται με τα ακόλουθα παθογόνα:

- Σταφυλόκοκκοι (περιλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακτάμες)
- Στρεπτόκοκκοι (περιλαμβανομένων των *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* και *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (περιλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακτάμες).

Λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Synulox Lactating Cows και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και των διαφορών που παρατηρούνται στις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) που εγκρίθηκαν στα κράτη μέλη, στις 26 Μαρτίου 2010 το ζήτημα παραπέμφθηκε από το Βέλγιο και τη Δανία στη CVMP δυνάμει του άρθρου 34 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

Η αιτία των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων σχετικά με τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας στο προϊόν ήταν κυρίως η αιτιολόγηση του συνδυασμού αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος/πρεδνιζολόνης για τη θεραπεία της μαστίτιδας σε βοοειδή.

Ζητήθηκε από την CVMP να διευθετήσει τα ακόλουθα συγκεκριμένα σημεία:

1. να αξιολογήσει εάν η αποτελεσματικότητα του Synulox Lactating Cow και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του έχει καταδειχθεί για τη μαστίτιδα των βοοειδών σε αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο
2. σε περίπτωση επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητας, να αξιολογήσει εάν η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος/πρεδνιζολόνης είναι ανώτερη από την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ
3. να εξετάσει εάν η σχέση οφέλους/κινδύνου του εν λόγω προϊόντος είναι θετική και, σε αντίθετη περίπτωση, εάν οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει (i) να τροποποιηθούν, (ii) να ανακληθούν ή (iii) να ανασταλούν για λόγους ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Οι βασικές παράγραφοι των υφιστάμενων ΠΧΠ στις οποίες παρατηρείται έλλειψη εναρμόνισης είναι οι ακόλουθες:

- Ενδείξεις
- Δοσολογία
- Χρόνοι αναμονής.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Αποτελεσματικότητα κατά των παθογόνων-στόχων

Ο συνδυασμός αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος έχει ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης, περιλαμβανομένων των οργανισμών που παράγουν β-λακτάμες. Σύμφωνα με τα υποβληθέντα φαρμακοδυναμικά δεδομένα, τα παθογόνα στα οποία αφορά η αίτηση είναι ευαίσθητα στον συνδυασμό κλαβουλανικού οξέος/αμοξικιλίνης. Βάσει παλαιότερων και πρόσφατων δεδομένων, η συχνότητα εμφάνισης παθογόνων που παράγουν β-λακτάμες, *ήτοι Staphylococcus aureus* και *Escherichia coli* σε περιστατικά μαστίτιδας των βοοειδών μπορεί να χαρακτηριστεί «υψηλή» σε ορισμένες περιοχές.

Εξετάστηκε η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) διαφόρων παθογόνων μαστίτιδας σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ και, κατ' επέκταση, διάφορες συνθήκες εκτροφής. Γενικά, η *in vitro* ευαισθησία των περισσότερων παθογόνων μαστίτιδας ήταν πολύ υψηλή. Η προσθήκη κλαβουλανικού οξέος στην αμοξικιλίνη είναι εξαιρετικά σημαντική σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα κατά των παθογόνων μαστίτιδας και έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης μόνο της αμοξικιλίνης στα παθογόνα-στόχο.

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες που διενεργήθηκαν με το τελικό προϊόν κατέδειξαν μεμονωμένες συγκεντρώσεις αμοξικιλίνης στο γάλα πάνω από την MIC₉₀ (2 µg/ml) για *Staphylococcus aureus* έως 12 ώρες μετά την τελευταία έγχυση. Σε ό,τι αφορά το *Escherichia coli* MIC₉₀ (16 µg/ml), τα μεμονωμένα επίπεδα αμοξικιλίνης στο γάλα ήταν πάνω από την MIC₉₀ για την περίοδο των πρώτων 2 εγχύσεων. Μετά την τρίτη έγχυση, η MIC₉₀ του *Escherichia coli* ήταν ικανοποιητική στις 10 ώρες, ενώ τα επίπεδα ήταν μερικώς αποδεκτά στις 12 ώρες. Μετά από 24 ώρες, τα επίπεδα ήταν εξαιρετικά χαμηλά σε σύγκριση με την MIC₉₀.

Υποβλήθηκαν δύο κλινικές δοκιμές για το Synulox Lactating Cow και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του:

- Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος για τη θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας σε γαλακτοπαραγωγές αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο συγκρίθηκε με άλλο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν εγκεκριμένο στο Ηνωμένο Βασίλειο. Το προϊόν σύγκρισης έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για παρόμοιες ενδείξεις (σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, *Escherichia coli*), αλλά έχει διαφορετική σύνθεση (πενιθαμάρτη, διυδροστρεπτομυκίνη, φραμυκετίνη και πρεδνιζολόνη) και μεταξύ των δόσεων μεσολαβεί διαφορετικό χρονικό διάστημα (24 ώρες για το φάρμακο σύγκρισης έναντι 12 ωρών για το Synulox Lactating Cow). Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστική διαφορά κλινικά και βακτηριολογικά μεταξύ των δύο προϊόντων. Το Synulox Lactating Cow ήταν μη κατώτερο του φαρμάκου σύγκρισης. Ωστόσο, σημειώθηκε ότι η επίδραση της αυτοϊάσης δεν λήφθηκε υπόψη στα περιστατικά με *Escherichia coli*.
- Σε μια άλλη μελέτη, η αποτελεσματικότητα του Synulox Lactating Cow στη θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας σε γαλακτοπαραγωγές αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο συγκρίθηκε με άλλο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν εγκεκριμένο στη Γαλλία. Το προϊόν σύγκρισης είχε διαφορετική σύνθεση (συνδυασμός κλοξακιλλίνης-αμπικιλλίνης). Το Synulox Lactating Cow ήταν μη κατώτερο του φαρμάκου σύγκρισης κλινικά και βακτηριολογικά σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα κατά των *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* και των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων.

Το Synulox Lactating Cow καταδείχθηκε αποτελεσματικό σε ό,τι αφορά τα κύρια παθογόνα μαστίτιδας: σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι και *Escherichia coli*. Ωστόσο, η επίδραση αυτοϊάσης στις λοιμώξεις *Escherichia coli* δεν λήφθηκε υπόψη.

Η εξέταση της βιβλιογραφίας σχετικά με το υφιστάμενο επίπεδο ανθεκτικότητας στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ των κλινικά σημαντικών παθογόνων μαστίτιδας υποδεικνύει ότι η ανθεκτικότητα παραμένει χαμηλή.

Η γενική εξέταση υποδεικνύει ότι τα δεδομένα από τις Κάτω Χώρες, που αφορούν διάστημα έξι ετών, δεν παρέχουν αποδείξεις σημαντικών και σταθερών αυξήσεων στα επίπεδα MIC αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος και κεφαλοσπορινών.

Οι αποδείξεις σχετικά με την πραγματική αύξηση της ανθεκτικότητας στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ των απομονωθέντων στελεχών *E. coli* που προκαλούν μαστίτιδα σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες είναι περιορισμένες. Τα προσδιορισθέντα απομονωθέντα στελέχη που παράγουν ESBL, ειδικότερα από παθογόνα μαστίτιδας, δεν φαίνεται να αυξάνονται σε βαθμό που να προκαλεί σοβαρή ανησυχία.

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, τα γαστρεντερικά βακτήρια δεν εκτίθενται σε σημαντικό βαθμό σε αντιμικροβιακά μετά την εν λόγω ενδομαστική χορήγηση, το δε γάλα παστεριώνεται (σχεδόν πάντα) πριν από την κατανάλωση από ανθρώπους. Συνεπώς, ο κίνδυνος για την υγεία των ανθρώπων από τη δυνητική ανθεκτικότητα των παθογόνων μετά την ενδομαστική θεραπεία είναι κατά πολύ μικρότερος από τον κίνδυνο που θα μπορούσε να προκληθεί μετά από συστηματική χρήση.

Παρά τα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της προδινιζολόνης, ο συνδυασμός κρίθηκε αποτελεσματικός έναντι των παθογόνων που αφορά η αίτηση. Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα έναντι του *Escherichia coli*, αναγνωρίζεται ότι το προϊόν ενδέχεται να μην ενδείκνυται σε περιπτώσεις αυτοΐας.

Κατά συνέπεια, η CVMP συμφώνησε με τις ακόλουθες ενδείξεις για το προϊόν:

«Για χρήση σε κλινικές περιπτώσεις μαστίτιδας, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών λοιμώξεων από τα ακόλουθα παθογόνα:

Σταφυλόκοκκοι (περιλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακτάμες)

*Στρεπτόκοκκοι (περιλαμβανομένων των *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* και *S.uberis*)*

Escherichia coli (περιλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακτάμες)»

Καθώς υπάρχει η γενική σύσταση η θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας να πραγματοποιείται αρχικά με φαρμακευτικά προϊόντα στενού αντιμικροβιακού φάσματος και, όπου είναι εφικτό, μετά από βακτηριολογική διάγνωση, προτάθηκε η συμπερίληψη στην ΠΧΠ συστάσεων συνετής χρήσης.

Συνεπώς, η CVMP έκρινε ότι οι συστάσεις συνετής χρήσης στην ΠΧΠ, στην παράγραφο 4.5 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση, πρέπει να τροποποιηθούν ως ακολούθως:

«Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας. Η χρήση του προϊόντος πρέπει να στηρίζεται σε τοπικές (περιφερειακές, επίπεδο αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των βακτηριδίων-στόχων και να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες πολιτικές καθώς και οι πολιτικές για τα αντιμικροβιακά που εφαρμόζονται στην εκάστοτε περιοχή. Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται κατά προτίμηση σε δοκιμασίες ευαισθησίας. Η χρήση του προϊόντος σε κοπάδια στα οποία δεν έχουν απομονωθεί στελέχη σταφυλόκοκκου που παράγουν β-λακτάμες πρέπει να αποφεύγεται. Οι κτηνίατροι πρέπει να καταβάλλουν κάθε δυνατή προσπάθεια χρήσης αντιβιοτικών στενού φάσματος, εάν αυτό είναι εφικτό. Η μη κατάλληλη χρήση του προϊόντος ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό βακτηρίων ανθεκτικών σε αντιβιοτικά β-λακτάμης και ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντιβιοτικά β-λακτάμης λόγω της δυνητικής διασταυρούμενης ανθεκτικότητας».

Σε ό,τι αφορά το ενδεχόμενο συνδυαστικής θεραπείας με Synulox RTU, δεν υποβλήθηκαν δεδομένα προς στήριξη της εν λόγω πρότασης. Κατά συνέπεια, η πρόταση των κατόχων αδειών κυκλοφορίας για διαγραφή τέτοιων συστάσεων από τις πληροφορίες του προϊόντος έγινε δεκτή από τη CVMP.

Προστιθέμενη αξία πρεδνιζολόνης στον συνδυασμό

Η υφιστάμενη ΠΧΠ υποδεικνύει ότι η πρεδνιζολόνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση που βοηθάει στη μείωση του δυνητικά καταστροφικού οιδήματος και της φλεγμονής που σχετίζονται με μαστίτιδα, χωρίς να επηρεάζει την απόκριση των λευκοκυττάρων στη λοίμωξη. Η φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η πρεδνιζολόνη δεν έχει παρατεταμένο χρόνο διαμονής στο γάλα/μαστό (περίπου 8-10 ώρες μετά την έγχυση τα επίπεδα της πρεδνιζολόνης ήταν μικρότερα από 1μg/ml).

Υποβλήθηκαν πειραματικές μελέτες προς στήριξη της παρούσας δήλωσης.

Σε μια δοκιμή πρόκλησης με *Streptococcus uberis*, η χορήγηση του προϊόντος μία φορά μείωσε το οίδημα στον μαστό 4 και 6 ώρες μετά τη θεραπεία, χωρίς όμως σημαντική επίδραση στην απόκριση των κυττάρων.

Η πρεδνιζολόνη χορηγούμενη πριν από τη δοκιμή πρόκλησης ενδοτοξίνης με *Escherichia coli* ενδέχεται εντός 8 ωρών να μειώσει το μέγεθος του τεταρτημορίου σε ορισμένα χρονικά σημεία.

Στην πρόκληση με *Staphylococcus aureus*, παρατηρήθηκε μείωση της σκλήρυνσης του μαστού, του οιδήματος του μαστού και της φλεγμονής σε ορισμένα χρονικά σημεία μετά τη χορήγηση του προϊόντος. Ο μέσος όρος διαφορικών μετρήσεων λευκοκυττάρων δεν διέφερε σε σημαντικό βαθμό στα χρονικά σημεία δειγματοληψίας μετά τη θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα χαμηλά επίπεδα πρεδνιζολόνης δεν επηρεάζουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις λευκοκυττάρων.

Ενώ οι εν λόγω πειραματικές μελέτες κατέδειξαν θετική επίδραση της πρεδνιζολόνης στη φλεγμονή του μαστού σε ορισμένα χρονικά σημεία μετά τη θεραπεία, παρατηρήθηκαν στατιστικές ανεπάρκειες (μικρός αριθμός αγελάδων στις μελέτες, μη ομαδοποιημένες στατιστικές αναλύσεις δεδομένων) λόγω των οποίων δεν μπορούν να εξαχθούν πορίσματα σχετικά με τη σημασία των παρατηρούμενων επιδράσεων.

Βάσει των δύο κλινικών δοκιμών που περιγράφηκαν ανωτέρω, δεν ήταν εφικτό να εξαχθεί πόρισμα σχετικά με την προστιθέμενη αξία της πρεδνιζολόνης, καθώς δεν υπήρχε σύγκριση με προϊόν που να περιέχει αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ χωρίς πρεδνιζολόνη.

Συνεπώς, ενώ η κλινική και βακτηριολογική ίαση έχουν καταδειχθεί για το συγκεκριμένο σκεύασμα, κρίθηκε ότι οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας δεν έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα της πρεδνιζολόνης στον συνδυασμό.

Το όφελος της πρεδνιζολόνης κρίνεται έμμεσο και αναμένεται να είναι βραχείας διάρκειας. Η ενδομαστική χορήγηση πρεδνιζολόνης φαίνεται να μην επηρεάζει τη δράση των ουδετερόφιλων. Δεν παρατηρήθηκαν ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις της πρεδνιζολόνης.

Η ανεκτικότητα του σκευάσματος ήταν αποδεκτή.

Συμπερασματικά, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας δεν μπορούν να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα της πρεδνιζολόνης που περιλαμβάνεται στον συνδυασμό. Ως εκ τούτου, η θετική κλινική αντιφλεγμονώδης επίδραση της πρεδνιζολόνης παραμένει υπό αμφισβήτηση. Ωστόσο, η παρουσία πρεδνιζολόνης στο προϊόν δεν αποτελεί κίνδυνο για την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία.

Κατά συνέπεια, η CVMP έκρινε ότι, καθώς η προστιθέμενη αξία της πρεδνιζολόνης στο προϊόν δεν έχει καταδειχθεί, η ακόλουθη διατύπωση στην ΠΧΠ, στην παράγραφο 5. Φαρμακολογικές ιδιότητες: «*Η πρεδνιζολόνη είναι γλυκοκορτικοειδές με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Μετά την ενδομαστική έγχυση, η πρεδνιζολόνη μπορεί να επιφέρει μείωση στις τοπικές ενδείξεις φλεγμονής (οίδημα και επακόλουθο μέγεθος του προσβεβλημένου τεταρτημορίου)*» πρέπει να αντικατασταθεί με την φράση «*Η πρεδνιζολόνη είναι αντιφλεγμονώδες κορτικοστεροειδές*».

Εναρμόνιση της δοσολογίας

Η δοσολογία υποστηρίχθηκε από δύο κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη Γαλλία (βλ. ανωτέρω).

Το περιεχόμενο μιας σύριγγας πρέπει να εγχύεται σε κάθε προσβεβλημένο τεταρτημόριο μέσω του θηλαίου πόρου, αμέσως μετά την άλμεξη, με τη μεσολάβηση 12 ωρών μεταξύ των δόσεων για τρεις διαδοχικές αλμέξεις.

Ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι σε περιπτώσεις λοιμώξεων που προκαλούνται από *Staphylococcus aureus*, ενδέχεται να απαιτείται μεγαλύτερης διάρκειας κύκλος αντιβακτηριακής θεραπείας.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν έχουν υποβληθεί συγκεκριμένα δεδομένα προς στήριξη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας διευρυμένης διάρκειας, στην ΠΧΠ, στην παράγραφο 4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, προστέθηκε η ακόλουθη σύσταση:

«Σε περιπτώσεις λοιμώξεων προκαλούμενων από Staphylococcus aureus, απαιτείται ενδεχομένως μεγαλύτερης διάρκειας αντιβακτηριδιακή θεραπεία. Συνεπώς, η συνολική διάρκεια της θεραπείας εναπόκειται στη διακριτική ευχέρεια του κτηνιάτρου αλλά πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να διασφαλίζει την πλήρη εξάλειψη της ενδομαστικής λοίμωξης».

Η μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία δεν φαίνεται να έχει επίδραση στους συνιστώμενους χρόνους αναμονής για το κρέας και το γάλα.

Εναρμόνιση του χρόνου αναμονής

Κρέας και εντόσθια:

Ο χρόνος αναμονής υποστηρίχθηκε από μια μελέτη μείωσης καταλοίπων στην οποία 20 αγελάδες έλαβαν έγχυση ενός εγχυτήρα Synulox Lactating Cow ανά τεταρτημόριο και στα 4 τεταρτημόρια του μαστού, με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος 12 ωρών μεταξύ των δόσεων για 3 διαδοχικές αλμέξεις. Τα ζώα σφαγιάστηκαν 12, 24, 36, 48 και 72 ώρες μετά την τελευταία θεραπεία. Τα δείγματα ιστών αναλύθηκαν για την ύπαρξη αμοξικιλίνης, κλαβουλανικού οξέος και πρεδνιζολόνης με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου HPLC. Ο οριοθετικός παράγοντας ήταν τα κατάλοιπα αμοξικιλίνης στο ήπαρ και στους νεφρούς. Ενώ από τα δεδομένα προκύπτει χρόνος αναμονής 3 ημερών, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας πρότειναν χρόνο αναμονής 7 ημερών. Η μεγαλύτερη από την απαιτούμενη διάρκεια του χρόνου αναμονής παρέχει περιθώριο ασφάλειας που καλύπτει οιοσδήποτε ανησυχίες σε σχέση με περιστατικά παρατεταμένης διάρκειας της θεραπείας.

Γάλα:

Ο χρόνος αναμονής για το γάλα υποστηρίζεται από δύο μελέτες μείωσης καταλοίπων. Στην πρώτη μελέτη που διενεργήθηκε σε 8 γαλακτοπαραγωγές αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο, η αμοξικιλίνη ήταν η οριοθετική δραστική ουσία για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής ο οποίος, σύμφωνα με τα εν λόγω δεδομένα, πρέπει να οριστεί σε 7 αλμέξεις (84 ώρες).

Στη δεύτερη μελέτη, 20 υγιείς γαλακτοπαραγωγές αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο υποβλήθηκαν 3 φορές σε θεραπεία, μέσω της ενδομαστικής οδού, με το υπό δοκιμή προϊόν σε δοσολογία 1 σύριγγας εγχυμένης σε κάθε τεταρτημόριο μέσω του θηλαίου πόρου αμέσως μετά την άλμεξη, για 3 διαδοχικές αλμέξεις. Δείγματα γάλακτος συλλέχθηκαν από κάθε ζώο λίγο πριν από τη χορήγηση του υπό δοκιμή προϊόντος και στη συνέχεια για 16 αλμέξεις, η πρώτη από τις οποίες ξεκίνησε 12 ώρες μετά την τελευταία θεραπεία. Διενεργήθηκαν αναλυτικοί προσδιορισμοί του καταλοίπου-δείκτη με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Η οριοθετική δραστική ουσία για τον καθορισμό του χρόνου

αναμονής στο γάλα ήταν η αμοξικιλίνη. Οι τιμές ήταν κάτω από το μέγιστο όριο καταλοίπων από την 5^η άλμεξη και η ημιζωή υπολογίστηκε σε λιγότερο από 12 ώρες.

Με τη χρήση της πλέον συντηρητικής μεθόδου υπολογισμού του χρόνου για την ασφαλή συγκέντρωση και λαμβάνοντας υπόψη και την 5^η άλμεξη στους υπολογισμούς, υπολογίστηκε χρόνος αναμονής 6,1 αλμέξεων ή 73,4 ωρών, το οποίο στρογγυλοποιείται σε 7 αλμέξεις ή 84 ώρες.

Σύμφωνα με το χειρίστο δυνατό σενάριο κατά το οποίο όλα τα τεταρτημόρια υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία, ο χρόνος αναμονής των 84 ωρών ή 7 αλμέξεων σύμφωνα με την αξίωση των κατόχων αδειών κυκλοφορίας κρίνεται αποδεκτός. Καθώς δεν παρατηρείται βιοσυσσώρευση στο γάλα, η μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία δεν φαίνεται να έχει καμία επίδραση στους χρόνους αναμονής.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων υποστηρίζουν τους χρόνους αναμονής των 84 ωρών για το γάλα και των 7 ημερών για το κρέας και τα εντόσθια.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Το Synulox Lactating Cow και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι ελαιώδες εναιώρημα χρώματος ανοιχτού μπεζ/ανοιχτού κίτρινου το οποίο περιέχει αμοξικιλίνη, κλαβουλανικό οξύ και πρεδνιζολόνη, είναι δε ειδικά σχεδιασμένο για ταχεία διασπορά στο γάλα. Το προϊόν διατίθεται σε ενδομαστικές σύριγγες μίας χρήσης με 50 mg κλαβουλανικού οξέος σε μορφή κλαβουλανικού καλίου, 200 mg αμοξικιλίνης σε μορφή τριυδρικής αμοξικιλίνης και 10 mg πρεδνιζολόνης σε 3 g εναιωρήματος.

Το προϊόν διατίθεται για τη θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας των βοοειδών σε αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο.

Το προϊόν είναι αποτελεσματικό στις αιτούμενες ενδείξεις, ήτοι θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας των βοοειδών σε αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο, περιλαμβανομένων των περιστατικών λοιμώξεων που σχετίζονται με τα ακόλουθα παθογόνα:

- Σταφυλόκοκκοι (περιλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακτάμες)
- Στρεπτόκοκκοι (περιλαμβανομένων των *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* και *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (περιλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακτάμες).

Η εξέταση της ευαισθησίας των παθογόνων μαστίτιδας έναντι της αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος υποδεικνύει ότι η πλειονότητα των βακτηριακών αιτιών της μαστίτιδας σε βοοειδή συνεχίζει να είναι ευάλωτα στην ενισχυμένη με κλαβουλανικό οξύ αμοξικιλίνη.

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, τα γαστρεντερικά βακτήρια δεν εκτίθενται σε σημαντικό βαθμό σε αντιμικροβιακά μετά την εν λόγω ενδομαστική χορήγηση, το δε γάλα παστεριώνεται (σχεδόν πάντα) πριν από την κατανάλωση από ανθρώπους. Συνεπώς, ο κίνδυνος για την υγεία των ανθρώπων από τη δυνητική ανθεκτικότητα των παθογόνων μετά την ενδομαστική θεραπεία είναι κατά πολύ μικρότερος από τον κίνδυνο που θα μπορούσε να προκληθεί μετά από συστηματική χρήση.

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο της πρεδνιζολόνης, η ανεκτικότητα του σκευάσματος είναι αποδεκτή. Η ενδομαστική χορήγηση πρεδνιζολόνης φαίνεται να μην επηρεάζει τη δράση των ουδετερόφιλων. Δεν παρατηρήθηκαν ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις της πρεδνιζολόνης.

Καθώς η κλινική προστιθέμενη αξία της πρεδνιζολόνης στο Synulox Lactating Cow παραμένει υπό αμφισβήτηση, δεν έχει αναφερθεί κανένας κίνδυνος από τη χρήση της στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών και της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Οι χρόνοι αναμονής των 84 ωρών για το γάλα και των 7 ημερών για το κρέας και τα εντόσθια είναι επαρκώς τεκμηριωμένοι.

Διατυπώθηκαν εισηγήσεις σχετικά με τις κατάλληλες συστάσεις συνετής χρήσης.

Καθώς το προϊόν αποδείχθηκε αποτελεσματικό στις αιτούμενες ενδείξεις και δεν έχει προσδιορισθεί κανένας κίνδυνος σχετικά με τη χρήση του στις κλινικές δοκιμές και στη φαρμακοεπαγρύπνηση, η σχέση οφέλους/κινδύνου κρίνεται θετική.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι:

- η CVMP εξέτασε τον βασικό σκοπό της διαδικασίας παραπομπής σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος για τη θεραπεία της μαστίτιδας των βοοειδών σε αγελάδες κατά τη γαλακτοπαραγωγική περίοδο και την προστιθέμενη αξία της πρεδνιζολόνης στο προϊόν
- η CVMP επανεξέτασε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους ΚΑΚ και έλαβε υπόψη το σύνολο των υποβληθέντων δεδομένων,

η CVMP, απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το συγκεκριμένο προϊόν παραμένει θετική, με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος. Συνεπώς, η CHMP εισηγείται για το Synulox Lactating Cow και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. *Παράρτημα I*) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος , Ετικέτα και φύλλο οδηγιών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Όνομα προϊόντος (Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)
Ενδομαστικό εναιώρημα για γαλακτοπαραγωγές αγελάδες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικό(ά) συστατικό (ά)

Μία σύριγγα (3g) περιέχει:

Amoxicillin ως amoxicillin trihydrate	Ph.Eur.	200 mg
Clavulanic acid ως potassium clavulanate		50 mg
Prednisolone	Ph.Eur.	10 mg

Έκδοχα:

Βλ. πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενδομαστικό εναιώρημα.

Στείρο υπόλευκο/ κιτρινωπό ελαιώδες εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Βοοειδή (γαλακτοπαραγωγές αγελάδες).

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Για χρήση σε κλινικές περιπτώσεις μαστίτιδας, συμπεριλαμβανομένου των περιπτώσεων που συνδέονται με μολύνσεις από τα ακόλουθα κύρια παθογόνα:

Staphylococci (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

Streptococci (συμπεριλαμβανομένων των *S.agalactine*, *S.dysgalactine*, *S.uberis*)

Escherichia coli (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

4.3 Αντενδείξεις

Να μην χορηγείται σε ζώα γνωστά για την ευαισθησία τους στην πενικικλλίνη και σε κεφαλοσπορίνες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις με *Pseudomonas* ή *Klebsiellae* spp.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για χρήση σε ζώα

Πριν τη θεραπεία, απαραίτητη απολύμανση της θηλής.

Οδηγίες για συνετή χρήση

Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας μόνο.

Η χρήση του προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικά (περιοχή, επίπεδο φάρμας) επιδημιολογικά δεδομένα για την ευαισθησία των υπεύθυνων βακτηρίων και να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές.

Η χρήση του προϊόντος θα πρέπει κατά προτίμηση να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας.

Αποφύγετε την χρήση του προϊόντος σε κοπάδια όπου έχουν απομονωθεί στελέχη *Staphylococcus* που δεν παράγουν β-λακταμάσες. Οι κτηνίατροι θα πρέπει να χρησιμοποιούν στενό φάσμα αντιβιοτικών, εάν είναι δυνατόν.

Η μη σωστή χρήση του προϊόντος μπορεί να αυξήσει την επικράτηση ανθεκτικότητας των βακτηρίων στα αντιβιοτικά που παράγουν β-λακταμάσες, οφειλόμενη σε πιθανή διασταυρούμενη ανοχή.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες μπορεί να προκαλέσουν υπερευαισθησία (αλλεργία) η οποία ακολουθεί την έγχυση, με πρόβλημα στην εισπνοή την κατάποση ή ερεθισμό του δέρματος.

Η υπερευαισθησία στις πενικιλίνες μπορεί να οδηγήσει σε διασταυρωμένες αντιδράσεις στις κεφαλοσπορίνες και αντίστροφα. Οι αλλεργικές αντιδράσεις σε αυτά τα συστατικά, μπορεί σποραδικά να είναι σοβαρές.

Να μην χειρίζεστε αυτό το προϊόν, εάν γνωρίζετε ότι είστε ευαίσθητος, ή εάν έχετε ενημέρωση να μην συμμετέχετε σε τέτοιες προετοιμασίες.

Χειριστείτε αυτό το προϊόν με μεγάλη φροντίδα, έτσι ώστε να αποφεύγεται η έκθεση, λαμβάνοντας όλες τις συνιστώμενες προφυλάξεις.

Εάν αναπτύξετε συμπτώματα, τα οποία ακολουθούν έκθεση, όπως ένας ερεθισμός του δέρματος, θα πρέπει να αναζητήσετε ιατρική συμβουλή και να επιδείξετε στον ιατρό αυτή την προειδοποίηση.

Οίδημα του προσώπου, των χειλέων ή των ματιών ή δυσκολία στην αναπνοή, αποτελούν πιο σοβαρά συμπτώματα και απαιτείται άμεση ιατρική φροντίδα.

Να πλένετε τα χέρια μετά τη χρήση.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Καμία γνωστή.

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Καμία ειδική προειδοποίηση.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν είναι γνωστή καμία

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν να γίνει η έγχυση, η θηλή θα πρέπει να καθαρίζεται και να απολυμαίνεται.

Το περιεχόμενο κάθε μίας σύριγγας θα πρέπει να εγχύετε μέσα σε κάθε προσβεβλημένο τεταρτημόριο, διαμέσου της θηλής, αμέσως μετά το άμεγλα, σε 12ωρα διαστήματα για τρεις συνεχόμενες αμέλξεις.

Σε περιπτώσεις μολύνσεων που προκαλούνται από *Staphylococcus aureus*, μπορεί να απαιτείται μια μεγαλύτερη αντιβακτηριδιακή θεραπεία. Επομένως, ο συνολικός χρόνος της θεραπείας, υπόκειται στη διακριτική ευχέρεια του κτηνιάτρου, αλλά θα πρέπει να είναι αρκετός, ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης διάλυση της ενδομαστικής μόλυνσης.

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αναμένεται από μια εξ ατυχήματος υπερδοσολογία.

4.11 Χρόνος(οι)αναμονής

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 7 ημέρες

Γάλα: 84 ώρες. Όταν οι αγελάδες αρμέγονται δύο φορές την ημέρα, το γάλα μπορεί να δοθεί για ανθρώπινη κατανάλωση, στο 7^ο άρμεγμα μετά την τελευταία θεραπεία.

Όπου ακολουθείται κάποια άλλη ρουτίνα αρμέγματος, το γάλα μπορεί να λαμβάνεται για ανθρώπινη κατανάλωση, μόνο μετά από την ίδια περίοδο από την τελευταία θεραπεία. (π.χ με 3 φορές άρμεγμα ημερησίως, το γάλα μπορεί να δοθεί για ανθρώπινη κατανάλωση στο 11^ο άρμεγμα).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η Amoxicillin είναι ένα ευρέως φάσματος βακτηριοστατικό αντιβιοτικό β-λακτάμης. Το Clavulanic acid αδρανοποιεί τις β-λακτάμες. Αυτός ο συνδυασμός είναι αποτελεσματικός κατά των οργανισμών που παράγουν β-λακτάμες.

Η Prednisolone είναι ένα αντιφλεγμονώδες κορτικοστεροειδές.

In vitro το clavulanic acid και η amoxicillin σε συνδυασμό, είναι δραστικά κατά ενός ευρέως φάσματος των πιο σπουδαίων κλινικών βακτηρίων, συμπεριλαμβάνοντας τους ακόλουθους μικροοργανισμούς, οι οποίοι είναι στενά συνδεδεμένοι με την μαστίτιδα της αγελάδας:

Staphylococci (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

Streptococci (συμπεριλαμβανομένων των *S.agalactine*, *S.dysgalactine*, *S.uberis*)

Arcanobacteria (συμπεριλαμβανομένων της *A. pyogenes*)

Escherichia coli (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcium Sodium Aluminosilicate (dried)

Mineral Oil (Formula A)

Formula A:

Emulsifying Wax

White Soft Paraffin

Liquid Paraffin Light

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν είναι γνωστή καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην αποθηκεύεται σε θερμοκρασία πάνω από 25°C.

Φυλάσσετε σε ξηρό μέρος.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κουτί που περιέχει 3, 12, 24 ή 300 σύριγγες από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χαρτοκιβώτιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Όνομα προϊόντος (Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο) Ενδομαστικό εναιώρημα για γαλακτοπαραγωγές αγελάδες

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε σύριγγα (3g) περιέχει :

Amoxicillin as amoxicillin trihydrate	Ph.Eur.	200 mg
Clavulanic acid as potassium clavulanate		50 mg
Prednisolone	Ph.Eur.	10 mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενδομαστικό εναιώρημα

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

3 σύριγγες
12 σύριγγες
24 σύριγγες
300 σύριγγες

5. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Βοοειδή (γαλακτοπαραγωγές αγελάδες)

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Ενδείκνυται για τη χρήση σε κλινικές περιπτώσεις μαστίτιδας, συμπεριλαμβανομένου των περιπτώσεων που συνδέονται με μολύνσεις από τα ακόλουθα παθογόνα:

Staphylococci (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

Streptococci (συμπεριλαμβανομένων των *S.agalactine*, *S.dysgalactine*, *S.uberis*)

Escherichia coli (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδομαστικό εναιώρημα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνος αναμονής:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί:

Γάλα :84 ώρες, π.χ. 7 αμέλξεις με 2 αρμέγματα ημερησίως ή 11 αμέλξεις με 3 αρμέγματα ημερησίως

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 7 ημέρες.

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας μόνο.

Η χρήση του προϊόντος θα πρέπει κατά προτίμηση να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Ημ.Λήξης:

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Αποθήκευση σε θερμοκρασία κάτω από 25 °C.

Αποθηκεύστε σε ξηρό μέρος.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ,ΑΝ ΥΠΑΡΧΟ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες τοπικές απαιτήσεις .

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση -να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
--

Αρ. Παρτ.:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Συριγγα πολυαιθυλενίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Όνομα προϊόντος (Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο) Ενδομαστικό εναιώρημα για γαλακτοπαραγωγές αγελάδες

2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α)

Amoxicillin	200 mg
Clavulanic acid	50 mg
Prednisolone	10 mg

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤ' ΑΡΙΘΜΟ ΔΟΣΕΩΝ

Μία δόση (3 g)

4. ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδομαστική χρήση

5. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνος αναμονής:
Κρέας και εδώδιμοι ιστοί : 7 ημέρες
Γάλα : 84 ώρες

6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΟΣ

Αρ. Παρτ.:

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Ημ . Λήξης:

8. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Όνομα προϊόντος (Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο), Ενδομαστικό εναιώρημα για γαλακτοπαραγωγές αγελάδες

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΕΟΧ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Όνομα προϊόντος (Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο), ενδομαστικό εναιώρημα για γαλακτοπαραγωγές αγελάδες.

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Δραστικό(ά) συστατικό(ά)

Κάθε σύριγγα 3g του προϊόντος περιέχει:

Amoxicillin ως amoxicillin trihydrate	200 mg
Clavulanic acid ως potassium clavulanate	50 mg
Prednisolone	10 mg

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Για χρήση σε κλινικές περιπτώσεις μαστίτιδας, συμπεριλαμβανομένου των περιπτώσεων που συνδέονται με μολύνσεις από τα ακόλουθα παθογόνα :

Staphylococci (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

Streptococci (συμπεριλαμβανομένων των *S.agalactine*, *S.dysgalactine*, *S.uberis*)

Escherichia coli (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες)

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μην χορηγείται σε ζώα γνωστά για την ευαισθησία τους σε αντιβιοτικά με β- λακτάμες.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Δεν είναι γνωστή καμία

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σοβαρή ή άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης,, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Βοοειδή (γαλακτοπαραγωγές αγελάδες).

8. ΛΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Το περιεχόμενο της μιας σύριγγας θα πρέπει να εγχύεται σε κάθε προσβεβλημένο τεταρτημόριο μέσω της θηλής, αμέσως μετά το άμελγμα, με 12 ώρα διαστήματα για τρία συνεχή αρμέγματα. Σε περιπτώσεις που προκαλούνται από *Staphylococcus aureus*, μπορεί να απαιτείται μια μεγαλύτερη αντιμικροβιακή θεραπεία. Επομένως, η συνολική διάρκεια της θεραπείας, η οποία θα εξασφαλίζει τη λύση της ενδομαστικής φλεγμονής βρίσκεται στη κρίση του κτηνιάτρου.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Πριν να γίνει η έγχυση, η θηλή θα πρέπει να καθαρίζεται και να απολυμαίνεται.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 7 ημέρες.

Γάλα :84 ώρες, π.χ. 7 αμέλξεις με 2 αρμέγματα ημερησίως ή 11 αμέλξεις με 3 αρμέγματα ημερησίως. Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Αποθήκευση σε θερμοκρασία κάτω από 25 °C.

Αποθηκεύστε σε ξηρό μέρος.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Οδηγίες για συνετή χρήση

Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας μόνο.

Η χρήση του προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικά (περιοχή, επίπεδο φάρμας) επιδημιολογικά δεδομένα για την ευαισθησία των υπεύθυνων βακτηρίων και να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές.

Η χρήση του προϊόντος θα πρέπει κατά προτίμηση να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας.

Αποφύγετε την χρήση του προϊόντος σε κοπάδια όπου έχουν απομονωθεί στελέχη *Staphylococcus* που δεν παράγουν β-λακταμάσες. Οι κτηνίατροι θα πρέπει να χρησιμοποιούν στενό φάσμα αντιβιοτικών, εάν είναι δυνατόν.

Η μη σωστή χρήση του προϊόντος μπορεί να αυξήσει την επικράτηση ανθεκτικότητας των βακτηρίων στα αντιβιοτικά που παράγουν β-λακταμάσες, οφειλόμενη σε πιθανή διασταυρούμενη ανοχή.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες μπορεί να προκαλέσουν υπερευαισθησία (αλλεργία) η οποία ακολουθεί την έγχυση, με πρόβλημα στην εισπνοή την κατάποση ή ερεθισμό του δέρματος.

Η υπερευαισθησία στις πενικιλίνες μπορεί να οδηγήσει σε διασταυρωμένες αντιδράσεις στις κεφαλοσπορίνες και αντίστροφα. Οι αλλεργικές αντιδράσεις σε αυτά τα συστατικά, μπορεί σποραδικά να είναι σοβαρές.

Να μην χειρίζεστε αυτό το προϊόν, εάν γνωρίζετε ότι είστε ευαίσθητος, ή εάν έχετε ενημέρωση να μην συμμετέχετε σε τέτοιες προετοιμασίες.

Χειριστείτε αυτό το προϊόν με μεγάλη φροντίδα, έτσι ώστε να αποφεύγεται η έκθεση, λαμβάνοντας όλες τις συνιστώμενες προφυλάξεις.

Εάν αναπτύξετε συμπτώματα, τα οποία ακολουθούν έκθεση, όπως ένας ερεθισμός του δέρματος, θα πρέπει να αναζητήσετε ιατρική συμβουλή και να επιδείξετε στον ιατρό αυτή την προειδοποίηση.

Οίδημα του προσώπου, των χειλέων ή των ματιών ή δυσκολία στην αναπνοή, αποτελούν πιο σοβαρά συμπτώματα και απαιτείται άμεση ιατρική φροντίδα.
Να πλένετε τα χέρια μετά τη χρήση.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Οι μη χρησιμοποιημένοι περιέκτες καθώς και τα υπολείματά τους πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο