

Allegato I

Elenco dei nomi commerciali, della forma farmaceutica, delle concentrazioni dei medicinali veterinari, delle specie animali, del tempo di attesa, dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempo di attesa (carne e latte)
Austria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Austria	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne e visceri: 4 giorni, Latte: 3 giorni
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte: 60 ore In associazione con SYNULOX RTU: Carne: 42 giorni. Latte: 60 ore.
Cipro	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Grecia	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Tessuti edibili: 4 giorni Latte: 72 ore
Repubblica Ceca	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Animal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Repubblica Ceca	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte 84 ore (7 mungiture)
Francia	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francia	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte: 2 giorni

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempo di attesa (carne e latte)
Grecia	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Grecia	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 3 giorni Latte: 72 ore
Ungheria	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Ungheria	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Tessuti edibili: 4 giorni Latte: 60 ore

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempo di attesa (carne e latte)
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irlanda	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne e visceri: 7 giorni Latte: 60 ore Carne: 7 giorni Latte (bovine munte due volte al giorno): 60 ore (cioè alla quinta mungitura) dopo l'ultimo trattamento. Qualora sia diversa la frequenza giornaliera di mungitura, il latte destinato al consumo umano può essere raccolto solo dopo lo stesso tempo di attesa dall'ultimo trattamento (ad esempio, per tre mungiture al giorno, il latte destinato per il consumo umano può essere raccolto all'ottava mungitura) In associazione con SYNULOX RTU: Carne: 42 giorni Latte: 80 ore

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempo di attesa (carne e latte)
Italia	PFIZER ITALIA Via Isonzo, 71 04100 Latina Italia	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione Intramammaria	Bovini	Carne: 4 giorni Latte: 108 ore
Lettonia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Regno Unito	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte (bovine munte due volte al giorno): 60 ore (cioè alla quinta mungitura) dopo l'ultimo trattamento. Qualora sia diversa la frequenza giornaliera di mungitura, il latte destinato al consumo umano può essere raccolto solo dopo lo stesso tempo di attesa dall'ultimo trattamento (ad esempio, per tre mungiture al giorno, il latte destinato per il consumo umano può essere raccolto all'ottava mungitura) In associazione con SYNULOX RTU: Carne: 42 giorni Latte: 60 ore

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempo di attesa (carne e latte)
Lituania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	SYNULOX LC, intramaminé suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte: 60 ore within associazione con SYNULOX RTU: Carne: 42 giorni Latte: 60 ore
Norvegia	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	emulsione intramammaria	Bovini	Carne: 6 giorni Latte: 5 giorni
Polonia	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polonia	SYNULOX 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	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne e visceri: 4 giorni Latte: 60 ore
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portogallo	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne e visceri: 14 giorni Latte: 2 giorni

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempo di attesa (carne e latte)
Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	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	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne e visceri: 7 giorni Latte: 60 ore In associazione con SYNULOX RTU: Carne: 42 giorni Latte: 14 giorni
Repubblica Slovacca	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Repubblica Slovacca	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte: 84 ore (7 mungiture)
Slovenia	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Lussemburgo	SYNULOX LC intramamarna suspenzija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne e visceri: 7 giorni Latte: 60 ore
Spagna	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spagna	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte: 60 ore o 5 mungiture

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempo di attesa (carne e latte)
Paesi Bassi	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Paesi Bassi	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte: 4 giorni
Regno Unito	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Regno Unito	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Sospensione intramammaria	Bovini	Carne: 7 giorni Latte (bovine munte due volte al giorno): 60 ore (cioè alla quinta mungitura) dopo l'ultimo trattamento. Qualora sia diversa la frequenza giornaliera di mungitura, il latte destinato al consumo umano può essere raccolto solo dopo lo stesso tempo di attesa dall'ultimo trattamento (ad esempio, per tre mungiture al giorno, il latte destinato per il consumo umano può essere raccolto all'ottava mungitura) In associazione con SYNULOX RTU: Carne: 42 giorni Latte: 60 ore

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Sintesi generale della valutazione scientifica di Synulox per vacche in lattazione e denominazioni associate (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Synulox per vacche in lattazione e denominazioni associate è una sospensione oleosa di colore panna pallido/camoscio contenente amoxicillina, acido clavulanico e prednisolone in una base destinata ad essere rapidamente dispersa nel latte. Il prodotto si presenta in siringhe endomammarie monouso contenenti 200 mg di amoxicillina come amoxicillina triidrato, 50 mg di acido clavulanico come potassio clavulanato e 10 mg di prednisolone in sospensione da 3 g.

Il prodotto è destinato al trattamento della mastite bovina clinica nelle vacche in lattazione, compresi casi di infezioni associate ai seguenti patogeni:

- Stafilococchi (inclusi i ceppi che producono β -lattamasi);
- Streptococchi (inclusi *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (inclusi i ceppi che producono β -lattamasi).

In seguito alle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione di Synulox per vacche in lattazione e denominazione associate e le differenze tra il riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC) riguardo al prodotto autorizzato negli Stati membri, il 26 marzo 2010 la questione è stata sottoposta al CVMP da parte del Belgio e della Danimarca ai sensi dell'articolo 34 (1) della direttiva 2001/82/CE.

Il motivo delle divergenti decisioni nazionali inerenti l'autorizzazione dei prodotti riguardava principalmente la giustificazione della combinazione di amoxicillina/acido clavulanico/prednisolone per il trattamento della mastite bovina.

È stato chiesto al CVMP di esaminare i seguenti punti specifici:

1. valutare se l'efficacia di Synulox per vacche in lattazione e denominazioni associate è stata dimostrata per la mastite bovina nelle vacche in lattazione,
2. in caso affermativo, valutare se l'efficacia della combinazione di amoxicillina/acido clavulanico/prednisolone è superiore al trattamento soltanto con amoxicillina/acido clavulanico,
3. considerare se il rapporto rischi/benefici di questo prodotto è positivo e, in caso contrario, se le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere (i) modificate, (ii) revocate o (iii) sospese per motivi di sicurezza ed efficacia.

Le principali disarmonie degli SPC esistenti riguardavano:

- indicazioni;
- posologia;
- tempi di attesa.

2. Analisi dei dati disponibili

Efficacia contro i patogeni bersaglio

La combinazione di amoxicillina e acido clavulanico ha un'attività antimicrobica ad ampio spettro, compresi organismi che producono β -lattamasi. Secondo i dati farmacodinamici disponibili, i patogeni in questione sono sensibili alla combinazione di acido clavulanico/amoxicillina. Sulla base dei dati passati e recenti, l'incidenza di patogeni che producono β -lattamasi, ovvero *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli* in casi di mastite bovina può essere considerata elevata in alcune regioni.

È stata revisionata la concentrazione inibitoria minima (MIC) di alcuni patogeni di mastite differenti da una serie di Stati membri dell'UE e quindi da diverse condizioni di allevamento. In generale, la sensibilità *in vitro* della maggior parte dei patogeni della mastite è risultata molto elevata. L'acido clavulanico è una valida aggiunta all'amoxicillina per la sua efficacia contro i patogeni della mastite e determina una notevole riduzione della MIC dei patogeni bersaglio sensibili soltanto all'amoxicillina.

Gli studi farmacocinetici, eseguiti con il prodotto finito, hanno evidenziato concentrazioni singole di amoxicillina nel latte superiori a MIC₉₀ (2 µg/ml) per *Staphylococcus aureus* fino a 12 ore dopo l'ultima infusione. Per la MIC₉₀ (16 µg/ml) di *Escherichia coli*, i livelli delle concentrazioni singole di amoxicillina nel latte erano superiori a MIC₉₀ per il periodo riguardante le prime 2 infusioni. Dopo la terza infusione, la MIC₉₀ di *Escherichia coli* era coperta bene per 10 ore e i livelli erano parzialmente accettabili a 12 ore. Dopo 24 ore, i livelli erano troppo bassi in confronto alla MIC₉₀.

Sono stati presentati due studi clinici per Synulox per vacche in lattazione e denominazioni associate:

- L'efficacia del prodotto per il trattamento della mastite clinica nelle vacche da latte in lattazione è stata confrontata con un altro medicinale veterinario autorizzato nel Regno Unito. Il medicinale di raffronto è stato autorizzato per indicazioni simili (stafilococchi, streptococchi, *Escherichia coli*), ma ha una diversa composizione (penetamato, diidrostreptomina, framacetina e prednisolone) e un differente intervallo di somministrazione (24 ore per il prodotto di confronto contro le 12 ore di Synulox per vacche in lattazione). Non è stata evidenziata alcuna differenza statistica dal punto di vista clinico e batteriologico tra i prodotti. Synulox per vacche in lattazione non è risultato inferiore al prodotto di confronto. Tuttavia, è stato evidenziato che l'effetto di autocura non riguardava i casi di *Escherichia coli*.
- In un altro studio, l'efficacia di Synulox per vacche in lattazione per il trattamento della mastite clinica nelle vacche da latte in lattazione è stata confrontata con un altro medicinale veterinario autorizzato in Francia. Il prodotto di confronto aveva una diversa composizione (combinazione di cloxacillina-ampicillina). Synulox per vacche in lattazione non è risultato inferiore al prodotto di confronto dal punto di vista clinico e batteriologico per l'efficacia contro *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* e batteri Gram-negativi.

Synulox per vacche in lattazione è risultato efficace contro i principali patogeni della mastite: stafilococchi, streptococchi ed *Escherichia coli*. Tuttavia, l'effetto di autocura per le infezioni da *Escherichia coli* non è stato preso in esame.

L'esame della letteratura sul livello attuale di resistenza all'amoxicillina/acido clavulanico tra i patogeni della mastite clinicamente rilevanti indica che la resistenza rimane bassa.

L'esame generale rivela che nei sei anni relativi ai dati derivanti dai Paesi Passi, non vi è stata evidenza di incrementi significativi e costanti dei livelli di MIC di amoxicillina/acido clavulanico e cefalosporine.

Vi è scarsa evidenza di un reale incremento nella resistenza ad amoxicillina/acido clavulanico tra *E. coli* della mastite isolata in alcuni Paesi europei. Gli isolati identificati di ceppi che producono ESBL, in particolare da patogeni della mastite, non sembrano aumentare in modo da destare particolari preoccupazioni.

Riguardo al rischio per la salute pubblica, i batteri gastrointestinali non sono esposti in modo significativo all'antimicrobico dopo questa somministrazione endomammaria e il latte è (quasi sempre) pastorizzato prima del consumo umano, pertanto il rischio per la salute umana derivante da patogeni potenzialmente resistenti dopo il trattamento endomammario è notevolmente inferiore a quello che potrebbe emergere in seguito a utilizzo sistemico.

Nonostante le conclusioni sull'efficacia di prednisolone, la combinazione è stata ritenuta efficace contro i patogeni in questione. Riguardo all'efficacia contro *Escherichia coli*, è stato riconosciuto che il prodotto non può essere indicato in casi di autocura.

Di conseguenza, il CVMP ha deciso in merito alle seguenti indicazioni per il prodotto:

*"Da utilizzare in casi clinici di mastite, compresi casi associati a infezioni con i seguenti patogeni: Stafilococchi (compresi ceppi che producono β -lattamasi) Streptococchi (compresi *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* e *S.uberis*) Escherichia coli (compresi ceppi che producono β -lattamasi)"*

Dal momento che si consiglia generalmente di trattare la mastite clinica in una prima fase con un antimicrobico a spettro ristretto e, se possibile, in seguito a diagnosi batteriologica, è stato proposto di inserire nell'SPC raccomandazioni relative a un utilizzo prudente.

Di conseguenza, il CVMP ha ritenuto che le raccomandazioni sull'utilizzo prudente contenute nell'SPC nella sezione 4.5 Precauzioni speciali per l'impiego, dovessero essere modificate nel seguente modo:

"Il prodotto deve essere utilizzato esclusivamente per il trattamento della mastite clinica. L'utilizzo del prodotto deve essere basato su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) riguardanti la sensibilità dei batteri bersaglio e deve tenere conto delle politiche antimicrobiche ufficiali e locali. L'utilizzo del prodotto deve essere basato preferibilmente su test di sensibilità. Evitare l'utilizzo del prodotto in allevamenti in cui non sono stati isolati ceppi di stafilococchi che producono β -lattamasi. I veterinari devono impegnarsi a utilizzare antibiotici a spettro ristretto, ove possibile. L'uso inappropriato del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti ad antibiotici β -lattamici e può ridurre l'efficacia del trattamento con antibiotici β -lattamici a causa della potenziale resistenza incrociata."

Riguardo alla possibilità di una terapia combinata con Synulox RTU, non sono stati forniti dati a favore di questa raccomandazione. Pertanto, la proposta dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eliminare tale raccomandazione dalle informazioni sul prodotto è stata accettata da parte del CVMP.

Valore aggiunto di prednisolone nella combinazione

L'attuale SPC indica che prednisolone ha un'azione antinfiammatoria che aiuta a ridurre il rigonfiamento potenzialmente dannoso e l'infiammazione associati alla mastite, senza condizionare la risposta dei globuli bianchi all'infezione. Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che prednisolone non ha un tempo di permanenza prolungato nel latte/mammella (circa 8-10 ore dopo l'infusione, i livelli di prednisolone erano inferiori a 1 μ g/ml).

Studi sperimentali sono stati presentati a favore di questa dichiarazione.

In un controllo infettato con *Streptococcus uberis*, una singola somministrazione del prodotto ha ridotto il rigonfiamento della mammella 4 e 6 ore dopo il trattamento, ma non è stata rilevata alcuna azione significativa sulla risposta cellulare.

Prednisolone somministrato prima dell'infezione con endotossina di *Escherichia coli* può ridurre la dimensione del quarto in alcuni punti temporali entro 8 ore.

In un controllo infettato da *Staphylococcus aureus*, una riduzione dell'indurimento della mammella, del rigonfiamento della mammella e dell'infiammazione è stata osservata in alcuni punti temporali in seguito alla somministrazione del prodotto. La conta differenziale dei globuli bianchi non era molto diversa in tempi di campionamento successivi al trattamento indicando che livelli bassi di prednisolone non influivano in modo significativo sulla conta dei globuli bianchi.

Mentre questi studi sperimentali hanno mostrato un effetto positivo di prednisolone sull'infiammazione della mammella in alcuni punti temporali in seguito al trattamento, sono state rilevate lacune statistiche (numero ridotto di vacche esaminate, nessuna analisi statistica congiunta di serie di dati) che rendono impossibile trarre conclusioni sulla rilevanza degli effetti osservati.

Sulla base dei due studi clinici suddetti, non è stato possibile valutare il valore aggiunto di prednisolone in quanto non vi è stato alcun confronto con un prodotto comprendente amoxicillina/acido clavulanico senza prednisolone.

Pertanto, mentre sono state dimostrate la guarigione clinica e la guarigione batteriologica per la formulazione, è stato ritenuto che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non avevano evidenziato l'efficacia di prednisolone nella combinazione.

Il beneficio di prednisolone è considerato indiretto e di breve termine. La somministrazione endomammaria di prednisolone sembra non influire sulle funzioni dei neutrofili. Non sono stati osservati effetti di immunomodulazione di prednisolone.

La tolleranza della formulazione del prodotto è risultata accettabile.

In conclusione, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno dimostrato l'efficacia di prednisolone allorché è incluso nella combinazione. Pertanto, l'effetto antinfiammatorio clinico positivo rimane discutibile. Tuttavia, la presenza di prednisolone nel prodotto non rappresenta un rischio per l'animale o per la salute pubblica.

Di conseguenza, il CVMP ha ritenuto che, dal momento che il valore aggiunto di prednisolone nel prodotto non è stato dimostrato, la seguente dichiarazione nell'SPC nella sezione 5. Proprietà farmacologiche: "*Prednisolone è un glucocorticoide con proprietà antinfiammatorie. In seguito all'infusione endomammaria, prednisolone può determinare una riduzione dei segni locali di infiammazione (rigonfiamento e conseguente dimensione del quarto infetto)*" deve essere sostituita da "*Prednisolone è un corticosteroide antinfiammatorio.*"

Armonizzazione della posologia

La posologia è stata sostenuta dai due studi clinici eseguiti nel Regno Unito e in Francia (si veda sopra).

Il contenuto di una siringa deve essere infuso in ciascun quarto interessato mediante il canale mammario, immediatamente dopo la mungitura a intervalli di 12 ore per tre mungiture consecutive.

Tuttavia, nei casi di infezioni causate da *Staphylococcus aureus*, può essere necessario prolungare la terapia antibatterica.

Considerando che non sono stati forniti dati specifici sul prodotto a sostegno dell'efficacia del prolungamento della durata del trattamento, la seguente raccomandazione è stata inserita nell'SPC nella sezione 4.9 Posologia e via di somministrazione:

"Nei casi di infezioni causate da Staphylococcus aureus, può essere necessario prolungare la terapia antibatterica. Pertanto, la durata generale del trattamento deve essere a discrezione del veterinario, ma deve essere sufficientemente estesa da garantire la completa risoluzione dell'infezione endomammaria."

Una maggiore durata di trattamento non influisce sui tempi di attesa raccomandati per la carne e il latte.

Armonizzazione dei tempi di attesa

Carne e interiora:

Il tempo di attesa è stato sostenuto da uno studio sulla deplezione dei residui in cui 20 vacche hanno ricevuto un'infusione di un iniettore per quarto di Synulox per vacche in lattazione in tutti i 4 quarti della mammella a intervalli di 12 ore in seguito a 3 mungiture consecutive. Gli animali sono stati macellati a 12, 24, 36, 48 e 72 ore dopo l'ultimo trattamento. I campioni di tessuto sono stati analizzati per amoxicillina, acido clavulanico e prednisolone con il metodo HPLC convalidato. I residui di amoxicillina sono risultati il fattore limitante nel fegato e nel rene. Mentre un tempo di attesa di 3 giorni avrebbe potuto essere estrapolato dall'insieme dei dati, un tempo di attesa di 7 giorni è stato raccomandato dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il tempo di attesa più lungo del necessario offre un margine di sicurezza che risolve eventuali timori relativi a casi di durata prolungata del trattamento.

Latte:

Il tempo di attesa per il latte è stato sostenuto da due studi sulla deplezione dei residui. Nel primo studio eseguito in 8 vacche da latte in lattazione, l'amoxicillina è risultata il principio attivo limitante per determinare il tempo di attesa che, secondo questi dati, deve essere definito a 7 mungiture (84 ore).

Nel secondo studio, 20 vacche da latte in lattazione sane sono state trattate 3 volte, per via endomammaria, con il prodotto testato al dosaggio di 1 siringa infusa in ciascun quarto tramite il canale mammario, immediatamente dopo la mungitura, per 3 mungiture consecutive. I campioni di latte sono stati raccolti da ciascun animale immediatamente prima della somministrazione del prodotto testato, poi per le 16 mungiture successive, a partire da 12 ore dopo l'ultimo trattamento. Le determinazioni analitiche dei residui del marker sono state eseguite mediante cromatografia liquida ad elevate prestazioni. L'amoxicillina è risultata la sostanza attiva limitante per determinare il tempo di attesa nel latte. I valori erano sotto i limiti residuali massimi dalla 5° mungitura e l'emivita è stata stimata inferiore a 12 ore.

Utilizzando il metodo più conservatore di calcolo del tempo di concentrazione sicura e comprendendo la 5ª mungitura nei calcoli, è stato stimato un tempo di attesa di 6,1 mungiture o 73,4 ore, arrotondato a 7 mungiture o 84 ore.

Sulla base dello scenario peggiore del caso in cui tutti i quarti sono stati trattati secondo la posologia raccomandata, il tempo di attesa di 84 ore o 7 mungiture proposto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato ritenuto accettabile. Dal momento che non è stato rilevato alcun bioaccumulo nel latte, una maggiore durata di trattamento non dovrebbe avere alcun impatto sul tempo di attesa.

In conclusione, i dati sulla deplezione dei residui sono a favore di tempi di attesa di 84 ore per il latte e 7 giorni per la carne e le interiora.

3. Valutazione del rapporto rischi-benefici

Synulox per vacche in lattazione e denominazioni associate è una sospensione oleosa di colore panna pallido/camoscio contenente acido clavulanico, amoxicillina e prednisolone in una base destinata ad essere rapidamente dispersa nel latte. Il prodotto si presenta in siringhe endomammarie monouso contenenti 50 mg di acido clavulanico come potassio clavulanato, 200 mg di amoxicillina come amoxicillina triidrato e 10 mg di prednisolone in sospensione da 3 g.

Il prodotto è formulato per il trattamento della mastite bovina clinica nelle vacche in lattazione.

Il prodotto è efficace riguardo alle indicazioni in questione, trattamento della mastite bovina clinica nelle vacche in lattazione, compresi casi di infezioni associate ai seguenti patogeni:

- Stafilococchi (inclusi i ceppi che producono β -lattamasi)
- Streptococchi (inclusi *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (inclusi i ceppi che producono β -lattamasi).

Un esame della sensibilità dei patogeni della mastite rispetto ad amoxicillina-acido clavulanico indica che le principali cause batteriche della mastite bovina continuano ad essere sensibili all'amoxicillina potenziata da clavulanato.

Riguardo al rischio per la salute pubblica, i batteri gastrointestinali non sono esposti in modo significativo all'antimicrobico dopo questa somministrazione endomammaria e il latte è (quasi sempre) pastorizzato prima del consumo umano, pertanto il rischio per la salute umana derivante da patogeni potenzialmente resistenti dopo il trattamento endomammario è notevolmente inferiore a quello che potrebbe emergere in seguito a utilizzo sistemico.

In merito al rischio associato a prednisolone, la tolleranza della formulazione del prodotto è accettabile. La somministrazione endomammaria di prednisolone sembra non influire sulle funzioni dei neutrofili. Non sono stati osservati effetti di immunomodulazione di prednisolone.

Se il valore clinico aggiunto di prednisolone in Synulox per vacche in lattazione rimane discutibile, non è stato evidenziato alcun rischio derivante dal suo impiego negli studi clinici e in farmacovigilanza.

I tempi di attesa di 84 ore per il latte e 7 giorni per la carne e le interiora sono stati adeguatamente giustificati.

Sono state effettuate opportune raccomandazioni per l'uso prudente del prodotto.

Dal momento che il prodotto è risultato efficace per l'indicazione in questione e non è stato individuato alcun rischio derivante dal suo impiego negli studi clinici e in farmacovigilanza, il rapporto rischi/benefici è ritenuto positivo.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- Il CVMP ha esaminato lo scopo principale del deferimento riguardo all'efficacia del prodotto per il trattamento della mastite bovina nelle vacche in lattazione e il valore aggiunto di prednisolone nel prodotto,
- Il CVMP ha riesaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha valutato tutti i dati presentati,

il CVMP ha concluso che il rapporto rischi-benefici per questo prodotto rimane positivo soggetto alle modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto. Pertanto, il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Synulox per vacche in lattazione e denominazioni associate (*vedere Allegato I*).

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Denominazione del prodotto (da completare a livello nazionale)

Sospensione intramammaria per bovine in lattazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi:

Una siringa (3 g) contiene:

Amoxicillina triidrato pari a amoxicillina	200 mg
Potassio clavulanato pari a acido clavulanico	50 mg
Prednisolone	10 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione intramammaria.

Sospensione oleosa dal colore crema chiaro al giallo chiaro/marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Bovini (bovine in lattazione).

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Per il trattamento delle mastiti cliniche incluse quelle associate ad infezioni causate dai seguenti agenti patogeni:

- Stafilococchi (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi),
- Streptococchi (compresi: *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi).

4.3 Controindicazioni

Non usare negli animali di cui è nota l'ipersensibilità agli antibiotici β -lattamici.

4.4 Avvertenze speciali

Non usare nei casi di infezione da *Pseudomonas*.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Pulire l'estremità del capezzolo con un disinfettante appropriato prima del trattamento.

Raccomandazioni per un uso responsabile

Il prodotto deve essere usato solo per il trattamento delle mastiti cliniche.

Il prodotto deve essere utilizzato sulla base di informazioni epidemiologiche locali (regionali/allevamento) relative alla sensibilità dei batteri bersaglio e si deve tener conto delle disposizioni ufficiali e locali circa l'uso degli antimicrobici. È preferibile che l'impiego del prodotto si basi su test di sensibilità.

Evitare l'impiego del prodotto negli allevamenti dove non sono stati isolati ceppi di Stafilococchi produttori di β -lattamasi. Se possibile, i veterinari devono cercare di utilizzare antibiotici con uno spettro d'azione più ristretto.

Un uso improprio del prodotto può condurre ad un aumento della prevalenza dei batteri resistenti agli antibiotici β -lattamici e ridurre l'efficacia del trattamento con antibiotici β -lattamici a causa della possibile resistenza crociata.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Le penicilline e le cefalosporine possono causare ipersensibilità (allergia) in seguito a iniezione, inalazione, ingestione o contatto con la pelle. L'ipersensibilità alle penicilline può condurre a reazioni crociate con le cefalosporine e viceversa. Le reazioni allergiche a queste sostanze possono essere occasionalmente gravi.

Non manipolare il prodotto in caso di nota sensibilità al medicinale o se tale impiego è stato sconsigliato.

Manipolare questo prodotto con molta attenzione per evitare l'esposizione, seguendo tutte le precauzioni raccomandate. In caso di sviluppo di sintomi in seguito ad esposizione, quali eruzioni cutanee, rivolgersi ad un medico mostrandogli questa avvertenza.

Gonfiore del viso, delle labbra o degli occhi o difficoltà respiratorie rappresentano sintomi più gravi e richiedono l'intervento urgente del medico.

Lavare le mani dopo l'uso.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Nessuna nota.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Nessuna speciale precauzione.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Nessuna nota.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Pulire e disinfettare l'estremità del capezzolo prima dell'infusione.

Somministrare, immediatamente dopo la mungitura, il contenuto di una siringa in ogni quarto mammario infetto attraverso il canale mammario, ad intervalli di 12 ore per tre mungiture consecutive. In caso di infezioni causate da *Staphylococcus aureus*, può essere necessaria una terapia antibatterica prolungata. Perciò la durata complessiva del trattamento è a discrezione del veterinario e comunque deve essere sufficiente a garantire la completa guarigione dall'infezione mammaria.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Non sono state evidenziate reazioni avverse in seguito a sovradosaggio accidentale.

4.11 Tempo(i) di attesa

Carne e visceri: 7 giorni

Latte: 84 ore. Per le bovine munte due volte al giorno, il latte destinato al consumo umano può essere raccolto dalla 7^a mungitura dopo l'ultimo trattamento. Qualora sia diversa la frequenza giornaliera di

mungitura, il latte destinato al consumo umano può essere raccolto solo dopo lo stesso tempo di attesa dall'ultimo trattamento (ad esempio, per tre mungiture al giorno, il latte destinato per il consumo umano può essere raccolto all'11^a mungitura)

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

L'amoxicillina è un antibiotico β -lattamico battericida ad ampio spettro d'azione. L'acido clavulanico inattiva le β -lattamasi. Quest'associazione risulta efficace contro i microrganismi che producono β -lattamasi.

Il prednisolone è un antinfiammatorio corticosteriideo.

In vitro, l'acido clavulanico e l'amoxicillina in associazione sono attivi verso un'ampia varietà di batteri clinicamente importanti, inclusi i seguenti microrganismi generalmente associati alle mastiti bovine:

Stafilococchi (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi),

Streptococchi (compresi: *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*),

Arcanobatteri (compresi *A. pyogenes*),

Escherichia coli (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio silicato calcico di sodio (essiccato)

Olio minerale (Formula A)

Formula A:

Cera emulsionante

Paraffina morbida bianca

Paraffina liquida leggera

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare in un luogo asciutto.

6.5 Natura e composizione del condizionamento primario

Scatola contenente 3, 12, 24, o 300 siringhe in polietilene a bassa densità.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

9. DATA DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Confezione esterna

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Denominazione del prodotto (da completare a livello nazionale)

Sospensione intramammaria per bovine in lattazione

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Una siringa (3 g) contiene:

Principi attivi:

Amoxicillina triidrato (pari ad amoxicillina)	200 mg
Potassio clavulanato (pari ad acido clavulanico)	50 mg
Prednisolone	10 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione intramammaria

4. CONFEZIONE

3 siringhe
12 siringhe
24 siringhe
300 siringhe

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini (bovine in lattazione).

6. INDICAZIONE(I)

Per il trattamento delle mastiti cliniche incluse quelle associate ad infezioni causate dai seguenti agenti patogeni:

- Stafilococchi (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi),
- Streptococchi (compresi: *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi).

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Via intramammaria.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

Tempi di attesa:

Carne e visceri: 7 giorni

Latte: 84 ore, cioè alla 7^a mungitura per due mungiture al giorno o alla 11^a mungitura per tre mungiture al giorno

9. AVVERTENZE SPECIALI

Il prodotto deve essere usato solo per il trattamento delle mastiti cliniche.

È preferibile che l'impiego del prodotto si basi su test di sensibilità.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Conservare in un luogo asciutto.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario.

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Siringa in polietilene

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Denominazione del prodotto (da completare a livello nazionale)
Sospensione intramammaria per bovine in lattazione

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Amoxicillina	200 mg
Acido clavulanico	50 mg
Prednisolone	10 mg

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

Una dose (3 g)

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Via intramammaria.

5. TEMPO DI ATTESA

Tempi di attesa:
Carne e visceri: 7 giorni
Latte: 84 ore

6. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

7. DATA DI SCADENZA

Scad {MM/AAAA}

8. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Denominazione del prodotto (da completare a livello nazionale)
Sospensione intramammaria per bovine in lattazione

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Da completare a livello nazionale

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Denominazione del prodotto (da completare a livello nazionale)
Sospensione intramammaria per bovine in lattazione

3. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Principi attivi:

Una siringa (3 g) contiene:

Amoxicillina (come amoxicillina triidrato)	200 mg
Acido clavulanico (come potassio clavulanato)	50 mg
Prednisolone	10 mg

4. INDICAZIONI

Per il trattamento delle mastiti cliniche incluse quelle associate ad infezioni causate dai seguenti agenti patogeni:

- Stafilococchi (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi),
- Streptococchi (compresi: *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*),
- *Escherichia Coli* (compresi i ceppi produttori di β -lattamasi).

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare negli animali di cui è nota l'ipersensibilità agli antibiotici β -lattamici.

6. REAZIONI AVVERSE

Nessuna nota.

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini (bovine in lattazione).

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrare, immediatamente dopo la mungitura, il contenuto di una siringa in ogni quarto mammario infetto nel canale mammario, ad intervalli di 12 ore per tre mungiture consecutive. Nei casi di infezioni da *Staphylococcus aureus*, può essere necessaria una terapia antibatterica prolungata. Perciò la durata complessiva del trattamento è a discrezione del veterinario e comunque deve essere sufficiente a garantire la completa guarigione dall'infezione mammaria.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Pulire e disinfettare l'estremità del capezzolo prima del trattamento.

10. TEMPI DI ATTESA

Carne e visceri: 7 giorni

Latte: 84 ore, cioè alla 7^a mungitura per due mungiture al giorno o all'11^a mungitura per tre mungiture al giorno

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare in un luogo asciutto.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo "SCAD".

12. AVVERTENZE SPECIALI

Raccomandazioni per un uso responsabile

Il prodotto deve essere usato solo per il trattamento delle mastiti cliniche.

Il prodotto deve essere utilizzato in base alle informazioni epidemiologiche locali (regionali/allevamento) relative alla sensibilità dei batteri bersaglio e si deve tener conto delle disposizioni ufficiali e locali circa l'uso degli antimicrobici.

È preferibile che l'impiego del prodotto si basi su test di sensibilità.

Evitare l'impiego del prodotto negli allevamenti dove non sono stati isolati ceppi di Stafilococchi produttori di β -lattamasi. Se possibile, i veterinari devono cercare di utilizzare antibiotici con uno spettro d'azione più ristretto.

Un uso improprio del prodotto può condurre ad un aumento della prevalenza dei batteri resistenti agli antibiotici β -lattamici e ridurre l'efficacia del trattamento con antibiotici β -lattamici a causa della possibile resistenza crociata.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Le penicilline e le cefalosporine possono causare ipersensibilità (allergia) in seguito a iniezione, inalazione, ingestione o contatto con la pelle. L'ipersensibilità alle penicilline può condurre a reazioni crociate con le cefalosporine e viceversa. Le reazioni allergiche a queste sostanze possono essere occasionalmente gravi.

Non manipolare il prodotto in caso di nota sensibilità al medicinale o se tale impiego è stato sconsigliato.

Manipolare questo prodotto con molta attenzione per evitare l'esposizione, seguendo tutte le precauzioni raccomandate. In caso di sviluppo di sintomi in seguito ad esposizione, quali eruzioni cutanee, rivolgersi ad un medico mostrandogli questa avvertenza.

Gonfiore del viso, delle labbra o degli occhi o difficoltà respiratorie rappresentano sintomi più gravi e richiedono l'intervento urgente del medico.

Lavare le mani dopo l'uso.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da completare a livello nazionale

15. ALTRE INFORMAZIONI

Da completare a livello nazionale