

Bijlage 1

Lijst van de namen, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, diersoort, wachttijd, vergunninghouders in de lidstaten

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Oostenrijk	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	(orgaan)Vlees: 4 dagen, melk: 3 dagen
Bulgarije	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Verenigd Koninkrijk	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk: 60 uur In combinatie met SYNULOX RTU: Vlees: 42 dagen. Melk: 60 uur.
Cyprus	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psichiko Athens Griekenland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Eetbare weefsels: 4 dagen Melk: 72 uur
Tsjechië	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Animal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Tsjechië	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk 84 uur (7 melkbeurten)
Frankrijk	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Frankrijk	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk: 2 dagen

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Griekenland	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Griekenland	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 3 dagen Melk: 72 uur
Hongarije	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Hongarije	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Eetbare weefsels: 4 dagen Melk: 60 uur

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Ierland	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Ierland	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	(orgaan) Vlees: 7 Dagen Melk: 60 Uur Vlees: 7 dagen Melk (koeien tweemaal daags gemolken: 60 uur (i.e. bij de 5e melkbeurt) na de laatste behandeling. Als er een ander melkschema gevolgd wordt, dient er eenzelfde periode na de laatste behandeling aangehouden te worden voordat de melk weer gebruikt mag worden voor menselijke consumptie.(bv bij 3 maal daags melken, mag melk na de 8 ^e melkbeurt gebruikt worden). In combinatie met SUNLOX RTU: Vlees: 42 dagen Melk: 80 uur.

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Italië	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italië	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees : 4 dagen Melk : 108 uur

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Letland	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Verenigd Koninkrijk	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk (koeien tweemaal daags gemolken: 60 uur (i.e. bij de 5e melkbeurt) na de laatste behandeling . Als er een ander melkschema gevolgd wordt, dient er eenzelfde periode na de laatste behandeling aangehouden te worden voordat de melk weer gebruikt mag worden voor menselijke consumptie.(bv bij 3 maal daags melken, mag melk na de 8 ^e melkbeurt gebruikt worden). In combinatie met SUNLOX RTU: Vlees: 42 dagen Melk: 60 uur.

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Litouwen	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Verenigd Koninkrijk	SYNULOX LC, intramaminé suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk: 60 uur In combinatie met SYNULOX RTU: Vlees: 42 dagen. Melk: 60 uur.
Noorwegen	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	emulsie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 6 dagen Melk: 5 dagen
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 - 697 Warszawa Polen	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	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	(orgaan) Vlees: 4 dagen Melk: 60 uur
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugal	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	(orgaan) Vlees: 14 dagen Melk: 2 dagen
Roemenië	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Verenigd Koninkrijk	SYNULOX LC, amoxicilină, acid clavulanic, prednisolon, suspensie intramamara pentru vacii in lactatie	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	(orgaan) Vlees: 7 dagen Melk: 60 uur In combinatie met SYNULOX RTU: Vlees: 42 dagen. Melk: 14 dagen.

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Slowakije	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slowakije	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk: 84 uur (7 melkbeurten)
Slovenië	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxemburg	SYNULOX LC intramamarna suspenzija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	(orgaan) Vlees: 7 dagen Melk: 60 uur
Spanje	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spanje	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk: 60 uur of 5 melkbeurten
Nederland	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederland	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk: 4 dagen

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Wachttijd (melk en vlees)
Verenigd Koninkrijk	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Verenigd Koninkrijk	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie voor intramammair gebruik	Rund	Vlees: 7 dagen Melk (koeien tweemaal daags gemolken): 60 uur (i.e. bij de 5e melkbeurt) na de laatste behandeling. Als er een ander melkschema gevolgd wordt, dient er eenzelfde periode na de laatste behandeling aangehouden te worden voordat de melk weer gebruikt mag worden voor menselijke consumptie.(bv bij 3 maal daags melken, mag melk na de 8 ^e melkbeurt gebruikt worden). In combinatie met SUNLOX RTU: Vlees: 42 dagen Melk: 60 uur.

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de Samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Synulox Lactating Cow en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Synulox Lactating Cow en verwante namen is een licht crèmekleurige/bleekgele, olieachtige suspensie die amoxicilline, clavulaanzuur en prednisolon bevat in een base en die is ontworpen om zich snel in de melk te verspreiden. Het geneesmiddel wordt geleverd in intramammaire wegwerpspuiten die 200 mg amoxicilline als amoxicilline-trihydraat, 50 mg clavulaanzuur als kaliumclavulaanzuur en 10 mg prednisolon bevatten in een suspensie van 3 g.

Het geneesmiddel is bedoeld voor de behandeling van boviene klinische mastitis bij lacterende koeien, die wordt veroorzaakt door infecties die met de volgende pathogenen verband houden:

- stafylokokken (inclusief β -lactamaseproducerende stammen);
- streptokokken (inclusief *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* en *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (inclusief β -lactamaseproducerende stammen).

Vanwege de uiteenlopende nationale besluiten die door de lidstaten zijn genomen met betrekking tot de toelating van Synulox Lactating Cow en verwante namen, en de verschillen tussen de Samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) van het geneesmiddel die in de lidstaten zijn goedgekeurd, werd de zaak op 26 maart 2010 door België en Denemarken verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) krachtens artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG.

De oorzaak van de uiteenlopende nationale besluiten met betrekking tot de toelating van de producten lag hoofdzakelijk in de motivering van de combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur/prednisolon als behandeling van boviene mastitis.

Het CVMP werd gevraagd om de volgende specifieke punten te behandelen:

1. beoordelen of is aangetoond dat Synulox Lactating Cow en verwante namen werkzaam zijn voor boviene mastitis bij lacterende koeien,
2. ingeval de werkzaamheid wordt bevestigd, beoordelen of de werkzaamheid van de combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur/prednisolon superieur is aan behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur alleen,
3. afwegen of de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel positief is en zo niet, of de vergunningen voor het in de handel brengen om redenen van veiligheid en werkzaamheid dienen te worden (i) gewijzigd, (ii) ingetrokken of (iii) geschorst.

De belangrijkste onderdelen waarop de bestaande SPC's niet overeenkwamen, betroffen de:

- indicaties
- dosering
- wachttijden.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Werkzaamheid tegen de doelpathogenen

De combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur heeft een antimicrobiële activiteit met een breed werkingspectrum, inclusief β -lactamaseproducerende organismen. Volgens de farmacodynamische gegevens die werden ingediend, zijn de geclaimde pathogenen gevoelig voor de combinatie van clavulaanzuur/amoxicilline. Op grond van oudere en recente gegevens kan de prevalentie van β -lactamaseproducerende pathogenen, zoals *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*, bij boviene mastitis in een aantal gebieden als hoog worden beschouwd.

De minimale remmende concentratie (MRC) van een aantal verschillende mastitispathogenen uit een reeks van EU-lidstaten en derhalve uit een reeks van veeteeltomstandigheden werd beoordeeld. In het geheel genomen was de in-vitrogevoeligheid van de meeste mastitispathogenen zeer hoog. Clavulaanzuur is een nuttige toevoeging aan amoxicilline voor de werkzaamheid tegen mastitispathogenen; het gevolg ervan was dat de MRC voor de beoogde pathogenen veel lager was dan van amoxicilline alleen.

Uit farmacokinetisch onderzoek dat met het eindproduct werd verricht, bleek dat de individuele concentraties van amoxicilline in melk tot 12 uur na de laatste toediening boven de MRC₉₀ (2 μ g/ml) voor *Staphylococcus aureus* bleven. Wat de MRC₉₀ voor *Escherichia coli* (16 μ g/ml) betreft waren de individuele spiegels van amoxicilline in de melk gedurende de hele periode van de eerste 2 infusies hoger dan de MRC₉₀. Na de derde injectie bleef de MRC₉₀ voor *Escherichia coli* gedurende 10 uur goed behouden en na 12 uur waren de spiegels nog voor een deel acceptabel. Na 24 uren waren de spiegels te laag ten opzichte van de MRC₉₀.

Er zijn twee klinische onderzoeken verricht voor Synulox Lactating Cow en verwante namen:

- De werkzaamheid van het product voor de behandeling van klinische mastitis bij lacterende melkkoeien werd vergeleken met een ander diergeneesmiddel dat in het Verenigd Koninkrijk is geregistreerd. Het vergelijkingsmiddel is voor dezelfde indicaties (stafylokokken, streptokokken, *Escherichia coli*) goedgekeurd, maar heeft een andere samenstelling (penethamaat, dihydrostreptomycine, framycetine en prednisolon) en een ander toedieningsinterval (24 uur voor het vergelijkingsmiddel in plaats van 12 uur voor Synulox Lactating Cow). Noch klinisch noch bacteriologisch werd een statistisch verschil tussen beide producten aangetoond. Synulox Lactating Cow was niet inferieur aan het vergelijkingsmiddel. Hierbij werd echter aangetekend dat er geen rekening was gehouden met de zelfgenezende werking bij *Escherichia coli*-infecties.
- In een tweede onderzoek werd de werkzaamheid van Synulox Lactating Cow voor de behandeling van klinische mastitis bij lacterende melkkoeien vergeleken met een ander diergeneesmiddel dat in Frankrijk is geregistreerd. Het vergelijkingsmiddel had een andere samenstelling (combinatie van cloxacilline-ampicilline). Synulox Lactating Cow was klinisch en bacteriologisch niet inferieur aan het vergelijkingsmiddel wat de werkzaamheid tegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* en gramnegatieve bacteriën betreft.

Synulox Lactating Cow bleek doeltreffend tegen de belangrijkste mastitispathogenen: stafylokokken, streptokokken en *Escherichia coli*. Er werd echter geen rekening gehouden met de zelfgenezende werking voor *Escherichia coli*-infecties.

Uit bestudering van de literatuur over het huidige niveau van resistentie tegen amoxicilline/clavulaanzuur onder klinisch relevante mastitispathogenen blijkt dat resistentie nog steeds weinig voorkomt.

Het literatuuronderzoek wijst er in het geheel genomen op dat er voor de zes jaren waarop de gegevens uit Nederland betrekking hebben, geen bewijzen waren voor een relevante en consistente toename van de hoogte van de MRC van amoxicilline/clavulaanzuur en cefalosporinen.

Er is weinig bewijs voor een daadwerkelijke toename van resistentie voor amoxicilline/clavulaanzuur onder de mastitis-veroorzakende *E. coli* die in een aantal Europese landen is geïsoleerd. Op grond van geïdentificeerde isolaten uit vooral mastitis lijkt de frequentie van ESBL-dragende stammen niet dermate snel toe te nemen dat het verontrustend is.

Wat het risico voor de publieke gezondheid betreft: na intramammaire toediening worden gastro-intestinale bacteriën niet in belangrijke mate aan het antimicrobiële middel blootgesteld; bovendien wordt melk vóór menselijke consumptie (vrijwel altijd) gepasteuriseerd. Hierdoor is het risico voor de menselijke gezondheid door potentieel resistente pathogenen na intramammaire behandeling veel lager dan na systemisch gebruik.

Ondanks de conclusies over de werkzaamheid van prednisolon, werd de combinatie doeltreffend geacht tegen de geclaimde pathogenen. Wat de werkzaamheid tegen *Escherichia coli* betreft wordt opgemerkt dat het geneesmiddel niet is geïndiceerd in geval van zelfgenezing.

Op grond hiervan stemde het CVMP in met de volgende indicaties voor het product:

*"Voor gebruik bij klinische gevallen van mastitis, met inbegrip van gevallen die verband houden met infecties met de volgende pathogenen:
stafylokokken (inclusief β -lactamaseproducerende stammen)
streptokokken (inclusief *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* en *S. uberis*)
Escherichia coli (inclusief β -lactamaseproducerende stammen)"*

Omdat in het algemeen wordt aanbevolen om klinische mastitis in eerste instantie met een antimicrobieel middel met een smal werkingsspectrum te behandelen en zo mogelijk na bacteriologische diagnostiek, werden aanbevelingen voor verstandig gebruik voorgelegd die in de SPC zouden moeten worden opgenomen.

Het CVMP was van mening dat de aanbevelingen voor verstandig gebruik in rubriek 4.5 van de SPC (Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik) als volgt dienden te worden gewijzigd:

"Het geneesmiddel dient uitsluitend te worden gebruikt voor de behandeling van klinische mastitis. Het gebruik van het geneesmiddel dient te zijn gebaseerd op lokale (regionale, op boerderijniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacteriën, met inachtneming van officiële en lokale gedragslijnen met betrekking tot antimicrobiële middelen. Het gebruik van het geneesmiddel dient bij voorkeur op gevoeligheidstesten te zijn gebaseerd. Vermijd gebruik van het geneesmiddel bij kuddes waarin geen β -lactamaseproducerende stafylokokkenstammen zijn geïsoleerd. Dierenartsen dienen ernaar te streven om zo mogelijk smalspectrumantibiotica te gebruiken. Inadequaat gebruik van het geneesmiddel kan de prevalentie doen toenemen van bacteriën die resistent zijn voor β -lactamantibiotica en kan de doeltreffendheid van behandeling met β -lactamantibiotica verminderen, vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie."

Met betrekking tot de mogelijkheid van gecombineerde behandeling met Synulox RTU werden geen gegevens ingediend die deze aanbeveling onderbouwen. Om deze reden werd het voorstel van de houders van de handelsvergunning om deze aanbeveling uit de productinformatie te verwijderen door het CVMP geaccepteerd.

Toegevoegde waarde van prednisolon in de combinatie

In de huidige SPC wordt gezegd dat prednisolon een anti-inflammatoire werking heeft, die de potentieel destructieve zwelling en ontsteking die met mastitis verband houden helpt verminderen, zonder negatieve invloed op de reactie van de leukocyten op infecties. Een farmacokinetisch onderzoek toonde aan dat prednisolon niet lang in de melk/uier aanwezig blijft (ongeveer 8-10 uur na de injectie waren de prednisolonspiegels lager dan 1µg/ml).

Experimentele onderzoeken hebben gegevens opgeleverd die deze bewering onderbouwen.

In een *Streptococcus uberis*-provocatietest ('challenge') verminderde eenmalige toediening van het geneesmiddel de uierzwellings binnen 4 tot 6 uur na de behandeling, maar er werd geen relevante werking op de cellulaire respons gezien.

Prednisolon kan bij toediening vóór de blootstelling aan *Escherichia coli*-endotoxine de kwartiergrootte binnen 8 uur verminderen.

In een *Staphylococcus aureus*-provocatietest werd een afname van de induratie, zwelling en ontsteking van de uier gezien op bepaalde tijdstippen na de toediening van het geneesmiddel. In de differentiële telling was er geen significant verschil in het gemiddelde aantal witte bloedcellen op de momenten van bemonstering na de behandeling. Dit maakt het aannemelijk dat de lage prednisolonspiegels geen duidelijke invloed op het aantal witte bloedcellen hebben.

Hoewel deze experimentele onderzoeken op een aantal tijdstippen na de behandeling een positief effect van prednisolon op de uierontsteking laten zien, waren er statistische tekortkomingen (kleine aantallen koeien die aan het onderzoek deelnamen, geen gegroepeerde statistische analyses van datasets), die betekenden dat geen conclusies konden worden getrokken over de relevantie van de waargenomen effecten.

Het was niet mogelijk om op basis van de twee hierboven beschreven klinische onderzoeken een conclusie te trekken over de toegevoegde waarde van prednisolon, omdat er geen vergelijking heeft plaatsgevonden met een geneesmiddel dat amoxicilline/clavulaanzuur maar geen prednisolon bevat.

Hoewel zowel klinische als bacteriologische genezing is aangetoond voor de formulering, was het CVMP van mening dat de houders van de handelsvergunning de werkzaamheid van prednisolon in het combinatiepreparaat niet hebben aangetoond.

Het CVMP was van mening dat het voordeel van prednisolon indirect tot stand komt en waarschijnlijk van korte duur is. Intramammaire toediening van prednisolon lijkt geen invloed te hebben op het functioneren van de neutrofielen. Er werden geen immunomodulerende effecten van prednisolon gezien.

De verdraagbaarheid van de geneesmiddelformulering was acceptabel.

Concluderend konden de houders van de handelsvergunning de werkzaamheid van prednisolon in de combinatie niet aantonen. Om deze reden blijft het de vraag of prednisolon een klinisch positief, anti-inflammatoir effect heeft. De aanwezigheid van prednisolon in het geneesmiddel vormt echter geen risico voor de gezondheid van mens en dier.

Omdat de toegevoegde waarde van prednisolon in het geneesmiddel niet is aangetoond, adviseerde het CVMP om de volgende formulering in rubriek 5 van de SPC (Farmacologische eigenschappen) op te nemen: "*Prednisolon is een glucocorticoïd met anti-inflammatoire eigenschappen. Na intramammaire infusie kan prednisolon tot afname van de lokale tekenen van ontsteking (zwelling en daardoor de grootte van het geïnfecteerde kwartier) leiden*" te vervangen door "*Prednisolon is een anti-inflammatoir corticosteroid.*"

Harmonisatie van de dosering

De dosering werd onderbouwd door twee klinische onderzoeken die in het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk zijn verricht (zie boven).

De inhoud van een spuit dient via het speenkanaal in elk ontstoken kwartier te worden ingespoten, direct na het melken, met een tussenpoos van 12 uur gedurende drie opeenvolgende melkbeurten.

Het is echter bekend dat bij infecties die door *Staphylococcus aureus* worden veroorzaakt, vaak een langere antibacteriële behandeling nodig is.

Omdat er geen productspecifieke gegevens zijn aangeleverd die de doeltreffendheid van een verlengde behandelingsduur ondersteunen, is de volgende aanbeveling in rubriek 4.9 van de SPC (Dosering en toedieningsweg) opgenomen:

"In geval van infecties die door Staphylococcus aureus worden veroorzaakt, kan een langere duur van de antibacteriële behandeling nodig zijn. De totale duur van de behandeling moet daarom door de dierenarts worden bepaald, maar de behandeling dient voldoende lang te worden voortgezet totdat de intramammaire infectie volledig is verdwenen."

Een langere behandelingsduur heeft geen invloed op de aanbevolen wachttijden voor vlees en melk.

Harmonisatie van de wachttijden

Vlees en afval:

De wachttijd werd onderbouwd door een residudepletie-onderzoek waarin 20 koeien per kwartier 1 injector van Synulox Lactating Cow kregen toegediend, in alle vier de kwartieren van de uier met een tussenpoos van 12 uur gedurende drie opeenvolgende melkbeurten. De dieren werden 12, 24, 36, 48 en 72 uur na de laatste behandeling geslacht. De weefselmonsters werden met een gevalideerde HPLC-methode op amoxicilline, clavulaanzuur en prednisolon geanalyseerd. Amoxicilline-residuen waren de beperkende factor in de lever en nieren. Hoewel uit de dataset een wachttijd van 3 dagen zou kunnen worden afgeleid, werd door de houders van de handelsvergunning een wachttijd van 7 dagen aanbevolen. De langer dan noodzakelijke wachttijd biedt een veiligheidsmarge die de zorgen met betrekking tot langdurige behandeling wegneemt.

Melk:

De wachttijd voor melk werd onderbouwd door twee residudepletie-onderzoeken. In het eerste onderzoek, dat bij 8 lacterende melkkoeien werd gedaan, was amoxicilline de beperkende werkzame stof bij de bepaling van de wachttijd. Volgens deze gegevens dient de wachttijd op 7 melkbeurten (84 uur) te worden gesteld.

In het tweede onderzoek werden 20 gezonde, lacterende melkkoeien 3 keer intramammair met het testgeneesmiddel behandeld, in de dosering van 1 spuit die direct na het melken via het speenkanaal in elk kwartier werd ingespoten, gedurende drie opeenvolgende melkbeurten. Van alle dieren werden vlak voor de toediening van het testgeneesmiddel en vervolgens gedurende de volgende 16 melkbeurten melkmonsters verzameld, waarmee 12 uur na de laatste behandeling werd begonnen. De analytische bepalingen van de marker-residuen werden uitgevoerd met behulp van hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC). Amoxicilline was de beperkende werkzame stof bij de bepaling van de wachttijd voor melk. De waarden lagen vanaf de vijfde melkbeurt onder de maximale residulimieten en de halveringstijd werd op minder dan 12 uur geschat.

Wanneer de tijd totdat een veilige concentratie is bereikt met de meest conservatieve methode werd berekend en de vijfde melkbeurt in de berekeningen werd meegenomen, was de uitkomst voor de wachttijd 6,1 melkbeurten ofwel 73,4 uur; dit werd afgerond tot 7 melkbeurten ofwel 84 uur.

Uitgaande van het worstcasescenario waarin alle kwartieren overeenkomstig de aanbevolen dosering worden behandeld, werd de wachttijd van 84 uur of 7 melkbeurten die door de houders van de handelsvergunning werd geclaimd, acceptabel geacht. Omdat in de melk geen bio-accumulatie werd gezien, heeft een langere duur van de behandeling waarschijnlijk geen invloed op de wachttijd.

Concluderend ondersteunen de gegevens over de residu-depletie de wachttijden van 84 uur voor melk en 7 dagen voor vlees en afval.

3. Baten-risicobeoordeling

Synulox Lactating Cow en verwante namen is een licht crèmekleurige/bleekgele, olieachtige suspensie die amoxicilline, clavulaanzuur en prednisolon bevat in een base en die is ontworpen om zich snel in de melk te verspreiden. Het geneesmiddel wordt geleverd in intramammaire wegwerpspuiten die 50 mg clavulaanzuur als kaliumclavulaanzuur, 200 mg amoxicilline als amoxicilline-trihydraat en 10 mg prednisolon bevatten in een suspensie van 3 g.

Het geneesmiddel is bedoeld voor de behandeling van boviene klinische mastitis bij lacterende koeien.

Het geneesmiddel is doeltreffend met betrekking tot de geclaimde indicaties: behandeling van boviene klinische mastitis bij lacterende koeien, veroorzaakt door infecties die met de volgende pathogenen verband houden:

- stafylokokken (inclusief β -lactamaseproducerende stammen)
- streptokokken (inclusief *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* en *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (inclusief β -lactamaseproducerende stammen)

Een kritische beoordeling van de gevoeligheid van de mastitispathogenen voor amoxicilline-clavulaanzuur wijst erop dat de belangrijkste bacteriën die boviene mastitis veroorzaken nog steeds gevoelig zijn voor met clavulaanzuur effectiever gemaakte amoxicilline.

Wat het gezondheidsrisico voor mens en dier betreft: na intramammaire toediening worden gastro-intestinale bacteriën niet in belangrijke mate aan het antimicrobiële middel blootgesteld; bovendien wordt melk vóór menselijke consumptie (vrijwel altijd) gepasteuriseerd. Hierdoor is het risico voor de menselijke gezondheid door potentieel resistente pathogenen na intramammaire behandeling veel lager dan na systemisch gebruik.

Wat het risico van prednisolon betreft: de verdraagbaarheid van de geneesmiddelformulering is acceptabel. Intramammaire toediening van prednisolon lijkt geen invloed op het functioneren van de neutrofielen te hebben. Er werden geen immunomodulerende effecten van prednisolon gezien.

Hoewel het nog onduidelijk is of de prednisolon in Synulox Lactating Cow klinisch een toegevoegde waarde heeft, zijn in klinische onderzoeken en bij de geneesmiddelbewaking geen risico's aan het licht gekomen.

De wachttijden van 84 uur voor melk en 7 dagen voor vlees en afval werden passend bevonden.

Er werden adequate aanbevelingen voor verstandig gebruik van het geneesmiddel geadviseerd.

Omdat is aangetoond dat het geneesmiddel doeltreffend is voor de geclaimde indicatie en in klinische onderzoeken en bij de geneesmiddelbewaking geen risico's zijn vastgesteld, wordt de baten-risicoverhouding als positief beoordeeld.

Redenen voor de wijziging van de Samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende dat:

- beoordeling door de CVMP van de werkzaamheid van het geneesmiddel voor de behandeling van boviene mastitis bij lacterende koeien en de toegevoegde waarde van prednisolon in het geneesmiddel het hoofddoel van de verwijzing was,
- het CVMP de Samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters die door de houders van de handelsvergunningen werden voorgelegd kritisch heeft doorgenomen en alle overige ingediende gegevens in aanmerking heeft genomen,

kwam het CVMP tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding in het geheel genomen positief is voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de aanbevolen veranderingen in de productinformatie worden doorgevoerd. Het CVMP adviseert dan ook goedkeuring van de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Synulox Lactating Cow en verwante namen (*zie bijlage I*), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

PRODUCT NAAM (NATIONAAL IN TE VULLEN), suspensie voor intramammair gebruik voor melkgevende runderen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame bestanddelen:

Eén injector (3 g) bevat:

Amoxicilline trihydraat equivalent aan amoxicilline:	200 mg
Kaliumclavulanaat equivalent aan clavulaanzuur:	50 mg
Prednisolon:	10 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor intramammair gebruik.

Licht-creme/vaalgeel gekleurde olie-achtige suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Rund (melkgevende runderen)

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Dit product is geïndiceerd voor gebruik in klinische gevallen van mastitis inclusief ziektegevallen geassocieerd met infecties met de volgende pathogenen:

Staphylococcen (inclusief β -lactamase producerende stammen),

Streptococcen (inclusief *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*)

Escherichia coli (inclusief β -lactamase producerende stammen)

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor β -lactam antibiotica.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Niet gebruiken bij gevallen die geassocieerd zijn met *Pseudomonas*.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Vóór de behandeling het uiteinde van de speen betten met een daartoe geschikt desinfectans.

Aanbevelingen voor een verantwoord gebruik

Het product dient uitsluitend gebruikt te worden voor de behandeling van klinische mastitis. Gebruik van het product dient gebaseerd te zijn op lokale (regionaal, bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën en er dient rekening gehouden te worden met

officieel en plaatselijk beleid betreffende het gebruik van antimicrobiële middelen. Het gebruik van het product dient bij voorkeur gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten. Vermijd het gebruik van het product in kuddes waarin geen β -lactamase producerende Staphylococce stammen geïsoleerd zijn. Dierenartsen dienen waar mogelijk te streven naar het gebruik van een smal-spectrum antibioticum. Oneigenlijk gebruik van het product kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn voor β -lactam antibiotica doen toenemen en de effectiviteit van behandeling met β -lactam antibiotica doen afnemen vanwege mogelijke kruisresistentie.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Penicillines en cefalosporines kunnen overgevoeligheidsreacties (allergie) veroorzaken na injectie, inhalatie, inslikken of na contact met de huid. Overgevoeligheid voor penicillines kan leiden tot kruisreacties met cefalosporines en omgekeerd. Allergische reacties veroorzaakt door deze substanties kunnen in sommige gevallen ernstig zijn.

In geval van overgevoeligheid elk contact met het product vermijden.

Gebruik dit product niet bij bekende overgevoeligheid of indien men u geadviseerd heeft om niet met dergelijke preparaten te werken.

Ga zeer zorgvuldig om met het product en neem alle aanbevolen maatregelen om blootstelling aan het product te vermijden.

In geval van optreden van symptomen na contact, zoals huiduitslag, dient het advies van een arts gevraagd worden en deze waarschuwing te worden getoond.

Zwelling van het gezicht, de lippen of de ogen, of moeilijkheden met ademen zijn ernstiger symptomen, die onmiddellijke medische verzorging vereisen.

Handen wassen na gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Geen, voor zover bekend.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Geen speciale voorzorgsmaatregelen.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen, voor zover bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Vóór het inbrengen dient het uiteinde van de speen gereinigd en gedesinfecteerd te worden.

De inhoud van één injector direct na het melken via het tepelkanaal inbrengen in elk aangetast kwartier, met intervallen van 12 uur gedurende 3 opeenvolgende melkbeurten.

In geval van infecties veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* kan een langere antibacteriële therapie nodig zijn. Daarom dient de totale behandelingsduur bepaald te worden door de dierenarts maar dient wel voldoende lang te zijn om er zeker van te zijn dat de infectie volledig verdwenen is.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Er zijn geen bijwerkingen te verwachten na een accidentele overdosering.

4.11 Wachttermijn

(Orgaan)vlees: 7 dagen

Melk: 84 uur. Als de koeien tweemaal daags gemolken worden, mag de melk pas na de 7de melkbeurt na de laatste behandeling weer gebruikt worden voor menselijke consumptie.

Als er een ander melkschema gevolgd wordt, dient er eenzelfde periode na de laatste behandeling aangehouden te worden voordat de melk weer gebruikt mag worden voor menselijke consumptie (bv

bij 3 maal dags melken mag de melk pas na de 11de melkbeurt weer gebruikt worden voor menselijke consumptie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Amoxicilline is een breedspectrum β -lactam antibioticum, met bactericide werking. Clavulaanzuur inactieveert β -lactamases. Deze combinatie is werkzaam tegen β -lactamase producerende organismen.

Prednisolon is een onstekingsremmend corticosteroïde.

In vitro is de combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur werkzaam tegen een een brede range van klinisch belangrijke bacteriën inclusief de volgende organismen die gewoonlijk geassocieerd worden met bovine mastitis:

Staphylococcen (inclusief β -lactamase producerende stammen),
Streptococcen (inclusief *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*)
Arcanobacteria (inclusief *A. pyogenes*)
Escherichia coli (inclusief β -lactamase producerende stammen)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calcium natrium aluminosilicaat (gedroogd)
Minerale olie (Formule A)

Formule A:
geëmulgeerde was
zachte witte paraffine
licht vloeibare paraffine

6.2 Onverenigbaarheden

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C. Op een droge plaats bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Low density polyethyleen injectoren, verpakt in kartonnen dozen met 3, 12, 24 of 300 injectoren. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

**7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

NATIONAAL IN TE VULLEN

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NATIONAAL IN TE VULLEN

9. DATUM LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

NATIONAAL IN TE VULLEN

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

NATIONAAL IN TE VULLEN

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

PRODUCT NAAM (NATIONAAL IN TE VULLEN), suspensie voor intramammair gebruik voor melkgevende runderen.

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Eén injector (3 g) bevat:

Amoxicilline trihydraat (equivalent aan amoxicilline):	200 mg
Kaliumclavulanaat (equivalent aan clavulaanzuur):	50 mg
Prednisolon:	10 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor intramammair gebruik.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

3 injectoren
12 injectoren
24 injectoren
300 injectoren

5. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund (melkgevende runderen).

6. INDICATIES

Voor gebruik in klinische gevallen van mastitis inclusief ziektegevallen geassocieerd met infecties met de volgende pathogenen:

Staphylococcen (inclusief β -lactamase producerende stammen),
Streptococcen (inclusief *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*)
Escherichia coli (inclusief β -lactamase producerende stammen)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor intramammair gebruik.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 7 dagen

Melk: 84 uur, bv 7 melkmalen bij 2x daags melken of 11 melkmalen bij 3x daags melken.

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Het product dient uitsluitend gebruikt te worden voor de behandeling van klinische mastitis.

Het gebruik van het product dient bij voorkeur gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 25° C. Op een droge plaats bewaren.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

UDA

14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

NATIONAAL IN TE VULLEN

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NATIONAAL IN TE VULLEN

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Batch

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Polyethyleen injector.

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

PRODUCT NAAM (NATIONAAL IN TE VULLEN),, suspensie voor intramammair gebruik voor melkgevende runderen

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDELEN

Amoxicilline: 200 mg
Clavulaanzuur: 50 mg
Prednisolon: 10 mg

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

Eén dosis (3 gr)

4. WIJZE VAN TOEDIENING

intramammair gebruik

5. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 7 dagen
Melk: 84 uur

6. PARTIJNUMMER

Batch:

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

BIJSLUITER

PRODUCT NAAM (NATIONAAL IN TE VULLEN), suspensie voor intramammair gebruik voor melkgevende runderen.

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Registratiehouder:

NATIONAAL IN TE VULLEN

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

PRODUCT NAAM (NATIONAAL IN TE VULLEN), suspensie voor intramammair gebruik voor melkgevende runderen.

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Werkzame bestanddelen:

Eén injector (3 g) bevat:

Amoxicilline (als amoxicilline trihydraat):	200 mg
Clavulaanzuur (als kaliumclavulanaat):	50 mg
Prednisolon:	10 mg

4. INDICATIES

Voor gebruik in klinische gevallen van mastitis inclusief ziektegevallen geassocieerd met infecties met de volgende pathogenen:

Staphylococcen (inclusief β -lactamase producerende stammen),
Streptococcen (inclusief *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*)
Escherichia coli (inclusief β -lactamase producerende stammen)

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor β -lactam antibiotica.

6. BIJWERKINGEN

Geen bekend.

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund (melkgevende runderen)

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

De inhoud van één injector direct na het melken via het tepelkanaal inbrengen in elk aangetast kwartier, met intervallen van 12 uur gedurende 3 opeenvolgende melkbeurten.

In geval van infecties veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* kan een langere antibacteriële therapie nodig zijn. Daarom dient de totale behandelingduur bepaald te worden door de dierenarts maar dient wel voldoende lang te zijn om er zeker van te zijn dat de infectie volledig verdwenen is.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Vóór het inbrengen dient het uiteinde van de speen gereinigd en gedesinfecteerd te worden.

10. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 7 dagen

Melk: 84 uur, bv 7 melkmalen bij 2x daags melken of 11 melkmalen bij 3x daags melken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 25° C. Op een droge plaats bewaren.

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Niet gebruiken na de vervaldatum vermeld op het etiket na “EXP”.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Aanbevelingen voor een verantwoord gebruik

Het product dient uitsluitend gebruikt te worden voor de behandeling van klinische mastitis.

Gebruik van het product dient gebaseerd te zijn op lokale (regionaal, bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën en er dient rekening gehouden te worden met officieel en plaatselijk beleid betreffende het gebruik van antimicrobiële middelen.

Het gebruik van het product dient bij voorkeur gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten.

Vermijd het gebruik van het product in kuddes waarin geen β -lactamase producerende Staphylococci stammen geïsoleerd zijn. Dierenartsen dienen waar mogelijk te streven naar het gebruik van een smal-spectrum antibioticum. Oneigenlijk gebruik van het product kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn voor β -lactam antibiotica doen toenemen en de effectiviteit van behandeling met β -lactam antibiotica doen afnemen vanwege mogelijke kruisresistentie.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Penicillines en cefalosporines kunnen overgevoelighedsreacties (allergie) veroorzaken na injectie, inhalatie, inslikken of na contact met de huid. Overgevoeligheid voor penicillines kan leiden tot kruisreacties met cefalosporines en omgekeerd. Allergische reacties veroorzaakt door deze substanties kunnen in sommige gevallen ernstig zijn.

In geval van overgevoeligheid elk contact met het product vermijden.

Gebruik dit product niet bij bekende overgevoeligheid of indien men u geadviseerd heeft om niet met dergelijke preparaten te werken.

Ga zeer zorgvuldig om met het product en neem alle aanbevolen maatregelen om blootstelling aan het product te vermijden.

In geval van optreden van symptomen na contact, zoals huiduitslag, dient het advies van een arts gevraagd worden en deze waarschuwing te worden getoond.

Zwelling van het gezicht, de lippen of de ogen, of moeilijkheden met ademen zijn ernstiger symptomen, die onmiddellijke medische verzorging vereisen.
Handen wassen na gebruik.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

NATIONAAL IN TE VULLEN

15. OVERIGE INFORMATIE

NATIONAAL IN TE VULLEN