

Anexa I

Lista numelor, formelor farmaceutice, concentratiile produselor medicinale veterinare, specille animale, timp de asteptare, detinatorilor autorizatiei de comercializare in statele membre

Statul Membru EU/EEA	Detinatorul Autorizatiei de Comercializare	Nume	INN	Concentratii	Forma farmaceutica	Speciile Animale	Timp de asteptare (carne si lapte)
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	Suspensie intramamara	Bovine	Carne si organe: 4 zile Lapte: 3 zile
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Marea Britanie	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte: 60 ore In combinatie cu Synulox RTU: Carne :42 zile Lapte 60 ore
Cipru	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	Suspensie intramamara	Bovine	Tesuturi moi: 4 zile Lapte: 72 ore
Republica Ceha	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Republica Ceha	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 intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte: 84 ore (7 mulsori)
Franta	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Franta	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte: 2 zile
Grecia	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Athens Grecia	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 3 zile Lapte: 72 ore

Statul Membru EU/EEA	Detinatorul Autorizatiei de Comercializare	Nume	INN	Concentratii	Forma farmaceutica	Speciile Animale	Timp de asteptare (carne si lapte)
Ungaria	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Ungaria	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Tesuturi moi: 4 zile Lapte: 60 ore
Islanda	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Islanda	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne si organe: 7 zile Lapte: 60 ore Carne : 7 zile Lapte (vacile mulse de 2 ori pe zi) : 60 de ore (exemplu la a 5a mulsoare) dupa ultimul tratament. În situația oricarei alte rutine de muls, laptele poate fi dat pentru consumul uman numai după aceeași perioadă de la ultimul tratament (ex. mulsori de 3 ori pe zi, laptele poate fi dat pentru consumul uman la a 8-a mulsoare). In combinatie cu Synulox RTU: Carne :42 zile Lapte 80 ore
Italia	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italia	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 4 zile Lapte 108 ore

Statul Membru EU/EEA	Detinatorul Autorizatiei de Comercializare	Nume	INN	Concentratii	Forma farmaceutica	Speciile Animale	Timp de asteptare (carne si lapte)
Letonia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Marea Britanie	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne si organe: 7 zile Lapte (vacile mulse de 2 ori pe zi) : 60 de ore (exemplu la a 5a mulsoare) dupa ultimul tratament. În situația oricarei alte rutine de muls, laptele poate fi dat pentru consumul uman numai după aceeași perioadă de la ultimul tratament (ex. mulsori de 3 ori pe zi, laptele poate fi dat pentru consumul uman la a 8-a mulsoare). In combinatie cu Synulox RTU: Carne :42 zile Lapte 60 ore
Lituania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Marea Britanie	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte: 60 ore In combinatie cu Synulox RTU: Carne :42 zile Lapte 60 ore
Norvegia	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlanda	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	emulsie intramamara	Bovine	Carne: 6 zile Lapte: 5 zile

Statul Membru EU/EEA	Detinatorul Autorizatiei de Comercializare	Nume	INN	Concentratii	Forma farmaceutica	Speciile Animale	Timp de asteptare (carne si lapte)
Polonia	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polonia	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	Suspensie intramamara	Bovine	Carne si organe: 4 zile Lapte: 60 ore
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugalia	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 intramamara	Bovine	Carne si organe: 14 zile Lapte: 2 zile
România	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Marea Britanie	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	Suspensie intramamara	Bovine	Carne si organe: 7 zile Lapte: 60 ore In combinatie cu Synulox RTU: Carne :42 zile Lapte : 14 zile
Republica Slovacă	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Republica Slovacă	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte: 84 ore (7 mulsori)
Slovenia	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 intramamara	Bovine	Carne si organe: 7 zile Lapte: 60 ore

Statul Membru EU/EEA	Detinatorul Autorizatiei de Comercializare	Nume	INN	Concentratii	Forma farmaceutica	Speciile Animale	Timp de asteptare (carne si lapte)
Spania	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spania	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte: 60 ore sau 5 mulsori
Olanda	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Olanda	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte: 4 zile
Marea Britanie	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Marea Britanie	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Suspensie intramamara	Bovine	Carne: 7 zile Lapte (vacile mulse de 2 ori pe zi) : 60 de ore (exemplu la a 5a mulsoare) dupa ultimul tratament. În situația oricărei alte rutine de muls, laptele poate fi dat pentru consumul uman numai după aceeași perioadă de la ultimul tratament (ex. mulsoari de 3 ori pe zi, laptele poate fi dat pentru consumul uman la a 8-a mulsoare). In combinatie cu Synulox RTU: Carne :42 zile Lapte 60 ore

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Synulox Lactating Cow și denumirile asociate (vezi Anexa I)

1. Introducere

Synulox Lactating Cow și denumirile asociate se prezintă sub forma unei suspensii uleioase de culoare crem/galben deschis care conține amoxicilină, acid clavulanic și prednisolon într-o bază concepută să se disperseze rapid în lapte. Produsul este disponibil în seringi intramamare de unică folosință care conțin 200 mg amoxicilină sub formă de amoxicilină trihidrat, 50 mg acid clavulanic sub formă de clavulanat de potasiu și 10 mg prednisolon în 3 g de suspensie.

Produsul este destinat pentru tratamentul mastitei clinice bovine la vacile aflate în perioada de lactație, incluzând cazuri de infecții asociate cu următorii agenți patogeni:

- Stafilococi (inclusiv tulpinile producătoare de β -lactamază);
- Streptococi (inclusiv *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* și *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (inclusiv tulpinile producătoare de β -lactamază).

Din cauza deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea medicamentului Synulox Lactating Cows și denumirile asociate și diferențelor dintre rezumatele caracteristicilor produsului (RCP-uri) autorizate în statele membre pentru acest produs, a fost sesizat în acest sens CVMP, la 26 martie 2010, de către Belgia și Danemarca în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE.

Motivul deciziilor naționale divergente cu privire la autorizarea produselor a fost legat, în principal, de justificarea combinației de amoxicilină/acid clavulanic/prednisolon pentru tratamentul mastitei bovine.

CVMP a fost invitat să discute următoarele puncte specifice:

1. să evalueze dacă eficacitatea produsului Synulox Lactating Cow și denumirile asociate a fost demonstrată pentru mastita bovină la vacile aflate în perioada de lactație,
2. dacă eficacitatea este confirmată, să evalueze dacă eficacitatea combinației de amoxicilină/acid clavulanic/prednisolon este superioară tratamentului separat cu amoxicilină/acid clavulanic,
3. să analizeze dacă raportul risc/beneficiu al acestui produs este pozitiv și, în caz contrar, dacă autorizațiile de punere pe piață trebuie (i) modificate, (ii) revocate sau (iii) suspendate din motive de siguranță și eficacitate.

Principalele secțiuni de dezacord din RCP-urile existente s-au referit la:

- indicații;
- doze;
- timpul de așteptare.

2. Discutarea datelor disponibile

Eficacitate împotriva agenților patogeni țintă

Combinația de amoxicilină și acid clavulanic prezintă un spectru larg de activitate antimicrobiană, incluzând organismele producătoare de β -lactamază. Potrivit datelor farmacodinamice prezentate, agenții patogeni invocați sunt sensibili la combinația de acid clavulanic/amoxicilină. Pe baza datelor

anterioare și a celor recente, incidența agenților patogeni care produc β -lactamază, *respectiv*, *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*, din cazurile de mastită bovină, poate fi considerată ridicată în anumite regiuni.

A fost evaluată concentrația inhibitoare minimă (MIC) a mai multor agenți patogeni diferiți cauzatori de mastită dintr-o serie de state membre ale UE și, prin urmare, dintr-o serie de condiții de gospodărire. La nivel global, susceptibilitatea *in vitro* a majorității agenților patogeni cauzatori de mastită a fost foarte ridicată. Acidul clavulanic reprezintă un adaos valoros la amoxicilină pentru eficacitatea împotriva agenților patogeni cauzatori de mastită și a determinat reducerea considerabilă a concentrației MIC a agenților patogeni rezistenți doar la amoxicilină.

Studiile farmacocinetice efectuate cu produsul finit au relevat concentrații individuale de amoxicilină în lapte mai mari decât MIC₉₀ (2 μ g/ml) pentru *Staphylococcus aureus* până la 12 ore de la ultima perfuzie. Pentru *Escherichia coli*, MIC₉₀ (16 μ g/ml), concentrațiile individuale de amoxicilină în lapte au fost mai mari decât MIC₉₀ pe perioada primelor 2 perfuzii. După cea de-a treia perfuzie, concentrația MIC₉₀ pentru *Escherichia coli* a fost bine acoperită timp de 10 ore, iar nivelurile au fost parțial acceptabile după 12 ore. După 24 de ore, nivelurile au fost prea scăzute în comparație cu MIC₉₀.

Au fost prezentate două studii clinice pentru Synulox Lactating Cow și denumirile asociate:

- Eficacitatea produsului pentru tratamentul mastitei clinice la vacile aflate în perioada de lactație a fost comparată cu cea a unui alt produs medicamentos de uz veterinar autorizat în Regatul Unit. Produsul comparator a fost autorizat pentru indicații similare (stafilococi, streptococi, *Escherichia coli*), dar are o compoziție diferită (penetamat, dihidrostreptomicină, frameticină și prednisolon) și un interval de administrare diferit (24 de ore pentru produsul comparator în loc de 12 ore pentru Synulox Lactating Cow). Nu s-a demonstrat clinic și bacteriologic nicio diferență statistică între cele două produse. Synulox Lactating Cow a fost non-inferior față de produsul comparator. Cu toate acestea, s-a observat că efectul de autovindecare nu a fost luat în considerare în ceea ce privește cazurile de *Escherichia coli*.
- Într-un alt studiu, eficacitatea Synulox Lactating Cow pentru tratamentul mastitei clinice la vacile de lapte aflate în perioada de lactație a fost comparată cu un alt produs medicamentos de uz veterinar autorizat în Franța. Produsul comparator avea o compoziție diferită (combinația cloxacilină-ampicilină). Synulox Lactating Cow a fost clinic și bacteriologic non-inferior față de produsul comparator în ceea ce privește eficacitatea împotriva *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* și a bacteriilor gram-negative.

S-a demonstrat că Synulox Lactating Cow este eficace în ceea ce privește principalii agenți patogeni ai mastitei: stafilococi, streptococi și *Escherichia coli*. Cu toate acestea, efectul de autovindecare pentru infecțiile cu *Escherichia coli* nu a fost luat în considerare.

Evaluarea literaturii de specialitate cu privire la nivelul actual de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic în rândul agenților patogeni clinic semnificativi ai mastitei indică faptul că rezistența rămâne scăzută.

Evaluarea generală indică faptul că, în perioada de șase ani acoperită de datele provenite din Țările de Jos, nu au existat dovezi privind creșteri semnificative și constante ale nivelurilor MIC pentru amoxicilină/acid clavulanic și cefalosporine.

Există puține dovezi cu privire la o creștere reală a rezistenței la amoxicilină/acid clavulanic în rândul bacteriilor mastitice

E. coli izolate în mai multe țări europene. Izolații identificați de tulpini purtătoare de BLSE, în special de

la agenți patogeni cauzatori de mastită, nu par să crească într-un ritm care să dea naștere unui motiv de îngrijorare major.

În ceea ce privește riscul pentru sănătatea publică, bacteriile gastrointestinale nu sunt expuse semnificativ la agentul antimicrobian în urma acestei administrări intramamare, iar laptele este (aproape întotdeauna) pasteurizat înainte de consumul uman, așadar, riscul prezentat pentru sănătatea umană de potențiali agenți patogeni rezistenți după tratamentul intramamar este mult mai scăzut decât riscul care ar apărea în urma utilizării sistemice.

Fără a aduce atingere concluziilor referitoare la eficacitatea prednisolonului, combinația a fost considerată eficace împotriva agenților patogeni invocați. În ceea ce privește eficacitatea împotriva *Escherichia coli*, este recunoscut faptul că produsul nu poate fi indicat în cazuri de autovindecare.

În consecință, CVMP a fost de acord cu următoarele indicații pentru produs:

*„Pentru utilizare în cazuri clinice de mastită, inclusiv în cazuri asociate cu infecții cu următorii agenți patogeni:
stafilococi (inclusiv tulpini producătoare de β -lactamază)
streptococi (inclusiv *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* și *S.uberis*)
Escherichia coli (inclusiv tulpini producătoare de β -lactamază)”*

Întrucât recomandarea generală este ca mastita clinică să fie tratată în primă instanță cu un agent antimicrobian cu spectru îngust și, dacă este posibil, după diagnosticul bacteriologic, a fost propusă includerea de recomandări în RCP privind utilizarea cu prudență.

În consecință, CVMP a considerat că recomandările privind utilizarea cu prudență din RCP, de la secțiunea 4.5 Precauții speciale pentru utilizare, trebuie modificate astfel:

„Produsul trebuie utilizat doar pentru tratamentul mastitei clinice. Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) cu privire la susceptibilitatea bacteriilor țintă și să țină seama de politicile antimicrobiene oficiale și locale. Utilizarea produsului trebuie să se bazeze, de preferință, pe analize de susceptibilitate. Evitați utilizarea produsului la cirezi în care nu au fost izolate tulpini de stafilococi producătoare de β -lactamază. Veterinarii trebuie să urmărească utilizarea de antibiotice cu spectru îngust, dacă este posibil. Utilizarea inadecvată a produsului poate crește prevalența bacteriilor rezistente la antibiotice β -lactamice și poate reduce eficacitatea tratamentului cu antibiotice β -lactamice din cauza potențialului de rezistență încrucișată.”

În ceea ce privește posibilitatea unei terapii combinate cu Synulox RTU, nu au fost prezentate date în sprijinul acestei recomandări. Prin urmare, propunerea deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață de a elimina o astfel de recomandare din informațiile despre produs a fost acceptată de CVMP.

Valoarea adăugată a prednisolonului în combinație

RCP-ul actual indică faptul că prednisolonul prezintă o acțiune antiinflamatoare care ajută la reducerea umflăturilor și inflamației potențial distructive asociate cu mastita, fără a afecta răspunsul leucocitar la infecție. Un studiu farmacocinetic a demonstrat că prednisolonul nu are o durată de retenție prelungită în lapte/uger (la aproximativ 8-10 ore după perfuzie, concentrațiile de prednisolon erau mai mici de 1 μ g/ml).

Au fost prezentate studii experimentale pentru a justifica această afirmație.

În cadrul unei infectări experimentale cu *Streptococcus uberis*, o singură administrare a produsului a redus umflarea ugerului la 4 și 6 ore post-tratament, dar nu a fost observată nicio acțiune semnificativă asupra răspunsului celular.

Prednisolonul administrat înainte de infecția experimentală cu endotoxina *Escherichia coli* poate reduce dimensiunea sferturilor de uger la unele momente în decurs de 8 ore.

În cadrul unei infectări experimentale cu *Staphylococcus aureus*, a fost observată o reducere a indurației ugerului, a umflăturilor și inflamației ugerului la unele momente în urma administrării produsului. Leucogramele diferențiale medii nu au prezentat diferențe semnificative la momente de recoltare post-tratament, ceea ce sugerează că nivelurile scăzute de prednisolon nu au afectat considerabil leucogramele.

Deși aceste studii experimentale au indicat un efect pozitiv al prednisolonului asupra inflamației ugerului la unele momente în urma tratamentului, au existat deficiențe statistice (număr redus de vaci incluse, absența analizelor statistice grupate ale seturilor de date), ceea ce înseamnă că nu au putut fi trase concluzii cu privire la semnificația efectelor observate.

Pe baza celor două studii clinice descrise mai sus, a fost posibilă formularea unei concluzii cu privire la valoarea adăugată a prednisolonului, deoarece nu exista nicio comparație cu un produs ce includea amoxicilină/acid clavulanic fără prednisolon.

Prin urmare, deși vindecarea clinică și vindecarea bacteriologică au fost demonstrate pentru formulă, s-a considerat că deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au demonstrat eficacitatea prednisolonului în combinație.

Beneficiul prednisolonului este considerat indirect și se preconizează a fi de scurtă durată. Administrarea intramamară a prednisolonului pare să nu afecteze funcțiile neutrofilelor. Nu au fost observate efecte imunomodulatoare ale prednisolonului.

Toleranța formulei produsului a fost acceptabilă.

În concluzie, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au putut demonstra eficacitatea prednisolonului când acesta este inclus în combinație. Prin urmare, efectul antiinflamator clinic pozitiv al prednisolonului rămâne discutabil. Cu toate acestea, prezența prednisolonului în produs nu reprezintă un risc pentru sănătatea animală sau sănătatea publică.

În consecință, având în vedere că valoarea adăugată a prednisolonului inclus în produs nu a fost demonstrată, CVMP a considerat că următoarea afirmație din RCP, de la secțiunea 5. Proprietăți farmacologice: "*Prednisolon este un glucocorticoid cu proprietăți antiinflamatorii. În urma perfuziei intramamare, prednisolonul poate determina o reducere a semnelor locale de inflamație (umflarea și dimensiunea ulterioară a sfertului de uger infectat)*" trebuie înlocuită cu „*Prednisolon este un corticosteroid antiinflamator.*”.

Armonizarea dozelor

Dozele au fost justificate prin cele două studii clinice desfășurate în Regatul Unit și Franța (a se vedea mai sus).

Conținutul unei seringi trebuie perfuzat în fiecare sfert afectat prin canalul mamelonar, imediat după mulgere, la intervale de 12 ore timp de trei mulgeri consecutive.

Cu toate acestea, este recunoscut faptul că în cazul infecțiilor cauzate de *Staphylococcus aureus*, poate fi necesar un ciclu mai lung de terapie antibacteriană.

Având în vedere că nu au fost prezentate date specifice despre produs care să justifice eficacitatea unei durate de tratament prelungite, următoarea recomandare a fost inclusă în RCP la secțiunea 4.9 Cantități de administrat și calea de administrare:

„În cazul infecțiilor cauzate de Staphylococcus aureus, poate fi necesar un ciclu mai lung de terapie antibacteriană. Prin urmare, durata totală a tratamentului trebuie lăsată la aprecierea veterinarului, dar trebuie să fie suficient de lungă pentru a asigura vindecarea completă a infecției intramamare.”

O durată mai lungă de tratament nu ar afecta timpul de așteptare recomandat pentru carne și lapte.

Armonizarea timpului de așteptare

Carne și organe:

Timpul de așteptare a fost justificat printr-un studiu privind eliminarea reziduurilor, în care s-a administrat la 20 de vaci o perfuzie cu un injector per sfert de uger de Synulox Lactating Cow în toate cele 4 sferturi ale ugerului, la intervale de 12 ore, după 3 mulgeri consecutive. Animalele au fost sacrificate la 12, 24, 36, 48 și 72 de ore de la ultimul tratament. Probele de țesut au fost analizate pentru determinarea concentrațiilor de amoxicilină, acid clavulanic și prednisolon prin metoda HPLC validată. Reziduurile de amoxicilină au fost factorul limitativ la nivelul ficatului și rinichilor. Deși din setul de date ar fi putut fi derivat un timp de așteptare de 3 zile, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au recomandat un timp de așteptare de 7 zile. Timpul de așteptare mai lung decât este necesar asigură o marjă de siguranță care acoperă eventualele motive de îngrijorare legate de cazurile de tratament cu durată prelungită.

Lapte:

Timpul de așteptare pentru lapte a fost justificat prin două studii privind eliminarea reziduurilor. În primul studiu, efectuat pe 8 vaci de lapte aflate în perioada de lactație, amoxicilina a fost substanța activă limitativă pentru determinarea timpului de așteptare care, pe baza acestor date, trebuie stabilit la 7 mulgeri (84 de ore).

În cel de-al doilea studiu, 20 de vaci de lapte sănătoase aflate în perioada de lactație au fost tratate de 3 ori pe cale intramamară cu produsul de test la doza de 1 seringă perfuzată în fiecare sfert prin canalul mamelonar, imediat după mulgere, timp de 3 mulgeri consecutive. Au fost colectate probe de lapte de la fiecare animal imediat înainte de administrarea produsului de test, apoi cu ocazia următoarelor 16 mulgeri, începând la 12 ore după ultimul tratament. Determinările analitice ale reziduurilor de markeri au fost efectuate prin cromatografie lichidă de înaltă performanță. Amoxicilina a fost substanța activă limitativă pentru determinarea timpului de așteptare pentru lapte. Valorile au fost sub limitele maxime de reziduuri începând cu a cincea mulgere, iar timpul de înjumătățire a fost estimat la mai puțin de 12 ore.

Prin utilizarea celei mai prudente metode de calculare a timpului până la atingerea unei concentrații sigure și incluzând în calcule cea de-a cincea mulgere, a fost calculat un timp de așteptare de 6,1 mulgeri sau 73,4 ore, rotunjit la 7 mulgeri sau 84 de ore.

Pe baza scenariului celui mai defavorabil în care toate sferturile de uger au fost tratate cu dozele recomandate, timpul de așteptare de 84 de ore sau 7 mulgeri, invocat de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, a fost considerat acceptabil. Întrucât nu s-a observat bioacumularea în lapte, o durată mai lungă de tratament nu ar avea niciun efect asupra timpului de așteptare.

În concluzie, datele privind eliminarea reziduurilor confirmă timpul de așteptare de 84 de ore pentru lapte și 7 zile pentru carne și organe.

3. Evaluarea raportului risc/beneficiu

Synulox Lactating Cow și denumirile asociate se prezintă sub forma unei suspensii uleioase de culoare crem/galben deschis care conține acid clavulanic, amoxicilină și prednisolon într-o bază concepută să se disperseze rapid în lapte. Produsul este disponibil în seringi intramamare de unică folosință care conțin 50 mg acid clavulanic sub formă de clavulanat de potasiu, 200 mg amoxicilină sub formă de amoxicilină trihidrat și 10 mg prednisolon în 3 g de suspensie.

Produsul este destinat tratamentului mastitei clinice bovine la vacile aflate în perioada de lactație.

Produsul prezintă eficacitate în indicațiile solicitate, tratamentul mastitei clinice bovine la vacile aflate în perioada de lactație, incluzând cazuri de infecții asociate cu următorii agenți patogeni:

- Stafilococi (inclusiv tulpinile producătoare de β -lactamază)
- Streptococi (inclusiv *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* și *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (inclusiv tulpinile producătoare de β -lactamază)

O evaluare a susceptibilității agenților patogeni ai mastitei la combinația de amoxicilină-acid clavulanic indică faptul că principalele cauze bacteriene ale mastitei bovine continuă să fie susceptibile la amoxicilina potențată de clavulanat.

În ceea ce privește riscul pentru sănătatea publică, bacteriile gastrointestinale nu sunt expuse semnificativ la agentul antimicrobian în urma acestei administrări intramamare, iar laptele este (aproape întotdeauna) pasteurizat înainte de consumul uman, așadar, riscul prezentat pentru sănătatea umană de potențiali agenți patogeni rezistenți după tratamentul intramamar este mult mai scăzut decât riscul care ar apărea în urma utilizării sistemice.

Referitor la riscul prezentat de prednisolon, toleranța formulei produsului este acceptabilă.

Administrarea intramamară a prednisolonului pare să nu afecteze funcțiile neutrofilelor. Nu au fost observate efecte imunomodulatoare ale prednisolonului.

Deși valoarea clinică adăugată a prednisolonului inclus în Synulox Lactating Cow rămâne discutabilă, pe baza studiilor clinice și a farmacovigilenței nu a fost identificat niciun risc asociat cu utilizarea acestuia.

Timpul de așteptare de 84 de ore pentru lapte și de 7 zile pentru carne și organe a fost justificat suficient.

Au fost formulate recomandări adecvate privind utilizarea cu prudență a produsului.

Întrucât s-a demonstrat că produsul este eficace în indicația solicitată și nu a fost identificat niciun risc asociat cu utilizarea acestuia pe baza studiilor clinice și a farmacovigilenței, raportul risc/beneficiu este considerat pozitiv.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât:

- CVMP a analizat domeniul de aplicare principal al sesizării privind eficacitatea produsului pentru tratamentul mastitei bovine la vacile aflate în perioada de lactație și valoarea adăugată a prednisolonului inclus în produs;
- CVMP a reexaminat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a concluzionat că raportul general risc/beneficiu pentru acest produs rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor recomandate ale informațiilor despre produs. Prin urmare, CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Synulox Lactating Cow și denumirile asociate (*vezi Anexa I*).

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, Etichetare si ambalaj

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Numele produsului (a se completa national), suspensie intramamara pentru bovine

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanțe active:

O seringă (3g) conține:

Amoxicilină trihidrat, echivalent cu amoxicilină	200 mg
Clavulanat de potasiu, echivalent cu acid clavulanic	50 mg
Prednisolon	10 mg

Pentru lista completa de excipienti vezi sectiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie intramamară.

Suspensie uleioasa de culoare crem pal.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Bovine (Vaci în lactatie).

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru utilizarea în cazurile clinice de mastită, inclusiv în cazurile asociate cu infecții ale următorilor agenți patogeni importanți:

Stafilococi (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamaze).

Streptococi (inclusiv *S. agalactiae*, *S. Dysgalactiae* si *S. uberis*).

Escherichia coli (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamaze).

4.3 Contraindicații

A nu se folosi la animalele cunoscute cu hipersensibilitate la antibiotice beta-lactamice.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Nu este indicat pentru tratamentul afecțiunilor determinate de *Pseudomonas*

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Tamponați varful mamelonului cu un dezinfectant corespunzător înainte de tratament.

Recomandări pentru administrarea prudentă

Produsul trebuie folosit numai pentru tratamentul mastitei clinice.

Folosirea produsului trebuie efectuată pe baza informațiilor epidemiologice referitoare la

susceptibilitatea bacteriei țintă și luându-se în considerare politicile antimicrobiene oficiale și locale.

Evitați folosirea produsului în efectivele unde nu au fost izolate tulpini de Stafilococi producătoare de beta-lactamaze. Folosirea nepotrivită a produsului poate mari incidența bacteriilor rezistente la

antibiotice beta-lactamice si poate scadea eficacitatea tratamentului cu antibiotice beta-lactamice, datorita potentialului de rezistenta incrucisata.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Penicilinele și cefalosporinele pot determina hipersensibilitate (alergie) după injectare, inhalare, ingestie sau contact cutanat. Hipersensibilitatea la peniciline poate duce la reacții încrucișate față de cefalosporine și invers. Ocazional, reacțiile alergice la aceste substanțe pot fi grave.

Nu manipulați acest produs în cazul în care sunteți o persoană sensibilă sau ați fost avertizat să nu manipulați astfel de preparate.

Se va manipula acest produs cu mare atenție pentru a se preveni expunerea prin luarea tuturor măsurilor de precauție.

Dacă apar simptome ca urmare a expunerii la acest produs, cum ar fi erupție cutanată, trebuie să faceți imediat un consult medical și prezentați medicului acest prospect. Edemele feței, buzelor sau ochilor ori dificultăți în respirație sunt simptome mai grave și necesită îngrijire medicală imediată.

Spălați mainile după utilizarea acestor produse.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Nu se cunosc.

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație

Nu se impun precauții speciale.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Înainte ca infuzia să fie efectuată, mamelonul trebuie să fie curățat și dezinfectat.

Conținutul unei seringi trebuie infuzat în fiecare sfert afectat la nivelul canalului și sfincterului mamelonar, imediat după mulgerea completă a sfertului, la interval de 12 ore timp de 3 mulsori consecutive.

În cursul tratamentului, evoluția clinică trebuie evaluată de medicul veterinar.

În cazurile infecțiilor cauzate de *Staphylococcus aureus*, poate fi nevoie de o durată mai mare de tratament. De aceea durata totală a tratamentului poate fi lăsată la decizia medicului veterinar, dar trebuie să fie îndeajuns de lungă pentru a asigura rezoluția completă a infecției intramamare.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Nu se așteaptă apariția de reacții adverse în cazul supradozării accidentale.

4.11 Timp de așteptare

Carne și organe : 7 zile.

Lapte : 84 de ore. La vacile mulse de două ori pe zi, laptele destinat consumului uman poate fi dat în consum la a 7-a mulsoare după ultimul tratament. În situația oricărei alte rutine de muls, laptele poate fi dat pentru consumul uman numai după aceeași perioadă de la ultimul tratament (ex. mulsori de 3 ori pe zi, laptele poate fi dat pentru consumul uman la a 11-a mulsoare).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Amoxicilina este un antibiotic β -lactamic cu spectru larg bactericid. Acidul clavulanic inactivează β -lactamazele. Această combinație este eficientă împotriva bacteriilor producătoare de β -lactamaze.

Prednisolonul este un antiinflamator corticosteroidic.

In vitro, acidul clavulanic și amoxicilina în combinație, sunt active împotriva unor bacterii importante din punct de vedere clinic, incluzând următoarele microorganisme care sunt asociate în mod comun cu mastitele bovine:

Staphylococci (inclusiv tulpinile producătoare de β -lactamaze)

Streptococci (inclusiv *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* și *S. uberis*)

Arcanobacterium spp. (inclusiv *A. pyogenes*)

Escherichia coli (inclusiv tulpinile producătoare de β -lactamaze)

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aluminosilicat Sodiu de Calciu (deshidratat)

Ulei mineral (Formula A)

Formula A:

Ceară emulsifiantă

Parafină albă, moale

Parafină lichidă ușoară

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioadă de valabilitate

Valabilitatea produsului așa cum este ambalat în vederea comercializării: 18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A nu se depozita peste 25°C.

A se păstra în loc uscat.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Seringi de polietilenă cu densitate mică ambalate în cutii de carton a câte 3, 12, 24 sau 300 seringi.

Nu toate ambalajele pot fi comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu legislația în vigoare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

A se completa national

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

A se completa national

ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Numele produsului (a se completa *national*), suspensie intramamara pentru bovine

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

O seringă (3g) conține:

Substanțe active:

Amoxicilină trihidrat, echivalent cu amoxicilină	200 mg
Clavulanat de potasiu, echivalent cu acid clavulanic	50 mg
Prednisolon	10 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie intramamara

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

3 seringi

12 seringi

24 seringi

300 seringi

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine. (Vaci în lactatie)

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Acest produs este indicat pentru utilizarea în cazurile clinice de mastită, inclusiv în cazurile asociate cu infecționale următorilor agenți patogeni importanți:

Stafilococi (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamaze).

Streptococi (inclusiv *S. agalactiae*, *S. Dysgalactiae* și *S. uberis*).

Escherichia coli (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamaze).

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Administrare intramamara.

Cititi prospectul înainte de utilizare

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare :

Carne și organe : 7 zile

Lapte : 84 ore, ex. a 7-a mulsoare la mulsori de două ori pe zi sau la a 11-a mulsoare, la mulsori de 3 ori pe zi .

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Produsul trebuie utilizat numai pentru tratamentul mastitelor clinice.

Este de preferat ca folosirea produsului să se bazeze pe testele de susceptibilitate.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}>

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

Se va depozita la temperaturi sub 25⁰ C.

Se va depozita la loc uscat.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Produsul neutilizat sau reziduuri rezultate de la acest produs medicinal veterinar trebuie eliminate conform cerințelor naționale.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, DUPĂ CAZ

„Numai pentru uz veterinar” - se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS
--

<Serie> < Lot> < BN>{număr}

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

Seringă din polietilenă

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Numele produsului (a se completa national), suspensie intramamara pentru bovine

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚE ACTIVE

Amoxicilină	200 mg
Clavulanat	50 mg
Prednisolon	10 mg

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

O doza (3g)

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

Administrare intramamară.

5. TIMP DE AȘTEPTARE

Timp de asteptare :
Carne si organe : 7 zile
Lapte : 84 ore

6. NUMĂRUL SERIEI

< Serie> < Lot> < BN>{număr}

7. DATA EXPIRĂRII

< EXP {lună/an}>

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

PROSPECT

Numele produsului (a se completa national)– Suspensie intramamară pentru bovine

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare

A se completa national

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Numele produsului (a se completa national), suspensie intramamara pentru bovine

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Substanțe active:

O seringă (3 g) conține:

Amoxicilină trihidrat, echivalent cu amoxicilină	200 mg
Clavulanat de potasiu, echivalent cu acid clavulanic	50 mg
Prednisolon	10 mg

4 INDICAȚIE (INDICAȚII)

A fi utilizat în cazurile clinice de mastită, inclusiv în cazurile asociate cu infecții ale următoarelor agenți patogeni importanți:

Stafilococi (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamaze)

Streptococi (inclusiv *S.agalactiae*, *S.dysgalactiae* si *S.uberis*)

Escherichia coli (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamaze).

5. CONTRAINDICAȚII

A nu se folosi la animalele cunoscute cu hiersensibilitate la antibiotice beta-lactamice.

6. REACȚII ADVERSE

Nu se cunosc.

Dacă observați alte efecte grave sau alte efecte nemenționate în acest prospect, vă rugăm informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Bovine (Vaci în lactatie)

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Conținutul unei seringi trebuie infuzat în fiecare sfert afectat prin canalul mamelonar, imediat după mulgerea completă a sfertului, la interval de 12 ore timp de 3 mulsori consecutive.

În cazurile infecțiilor cauzate de *Staphylococcus aureus*, poate fi nevoie de o durată mai mare de tratament. De aceea durata totală a tratamentului poate fi lăsată la decizia medicului veterinar, dar trebuie să fie îndeajuns de lungă pentru a asigura rezoluția completă a infecției intramamare.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Înainte ca infuzia să fie efectuată, mamelonul trebuie să fie curățat și dezinfectat.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Carne și organe :7 zile

Lapte : 84 ore, ex. a 7-a mulsoare la mulsori de două ori pe zi sau la a 11-a mulsoare, la mulsori de 3 ori pe zi .

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

Se va depozita la temperaturi sub 25⁰ C.

Se va depozita la loc uscat.

A nu se lăsa la îndemâna copiilor

A nu se folosi după data menționată pe eticheta după « EXP » .

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Recomandări pentru administrarea prudentă :

Produsul trebuie folosit numai pentru tratamentul mastitei clinice.

Folosirea produsului trebuie efectuată pe baza informațiilor epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) referitoare la susceptibilitatea bacteriei țintă și luându-se în considerare politicile antimicrobiene oficiale și locale.

Este de preferat ca folosirea produsului să se bazeze pe testele de susceptibilitate.

Evitați folosirea produsului în efectivele unde nu au fost izolate tulpini de Stafilococi producătoare de beta-lactamaze. Medicii veterinari trebuie să încerce să folosească un spectru cât mai îngust de antibiotice, pe cât posibil.

Folosirea nepotrivită a produsului poate mari incidența bacteriilor rezistente la antibiotice beta-lactamice și poate scădea eficacitatea tratamentului cu antibiotice beta-lactamice, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Penicilinele și cefalosporinele pot determina hipersensibilitate (alergie) după injectare, inhalare, ingestie sau contact cutanat. Hipersensibilitatea la peniciline poate duce la reacții încrucișate față de cefalosporine și invers. Ocazional, reacțiile alergice la aceste substanțe pot fi grave.

Nu manipulați acest produs în cazul în care sunteți o persoană sensibilă sau ați fost avertizat să nu manipulați astfel de preparate.

Se va manipula acest produs cu mare atenție pentru a se preveni expunerea prin luarea tuturor măsurilor de precauție.

Dacă apar simptome ca urmare a expunerii la acest produs, cum ar fi erupție cutanată, trebuie să faceți imediat un consult medical și prezentați medicului acest prospect. Edemele feței, buzelor sau ochilor ori dificultăți în respirație sunt simptome mai grave și necesită îngrijire medicală imediată. Spălați mâinile după utilizarea acestor produse.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele legislative în vigoare.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

A se completa național

15. ALTE INFORMAȚII

A se completa național