

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila, živalskih vrst, karence, imetnikov dovoljenja za promet v državah članicah.

Država članica / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakosti	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Karenca (meso in mleko)
Avstrija	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Avstrija	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso in organi: 4 dni, mleko: 3 dni
Bolgarija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Združeno kraljestvo	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 7 dni Mleko: 60 ur V kombinaciji s SYNULOX RTU: Meso: 42 dni. Mleko: 60 ur.
Ciper	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Grčija	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Užitna tkiva: 4 dni Mleko: 72 Ur
Češka	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Anumal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Češka	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 7 dni Mleko 84 ur (7 molž)
Francija	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francija	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 7 dni Mleko: 2 dni
Grčija	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Grčija	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 3 dni Mleko: 72 ur

Država članica / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakosti	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Karenca (meso in mleko)
Madžarska	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Madžarska	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Užitna tkiva: 4 dni Mleko: 60 ur
Irska	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irska	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso in organi: 7 dni Mleko: 60 ur Meso: 7 dni Mleko (2-krat dnevna molža): 60 ur (t.j. po peti molži) po zadnjem dajanju. Če se uporablja drugačna shema molže, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi po preteku istega časovnega obdobja (npr. pri 3-krat dnevni molži, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi šele pri 8. molži). v kombinaciji s SYNULOX RTU: Meso: 42 dni. Mleko: 80 ur.
Italija	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Italija	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso : 4 dni Mleko : 108 ur

Država članica / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakosti	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Karenca (meso in mleko)
Latvija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Združeno kraljestvo	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspensija	govedo	Meso: 7 dni Mleko (2-krat dnevna molža): 60 ur (t.j. po peti molži) po zadnjem dajanju. Če se uporablja drugačna shema molže, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi po preteku istega časovnega obdobja (npr. pri 3-krat dnevni molži, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi šele pri 8. molži). V kombinaciji s SYNULOX RTU: Meso: 42 dni. Mleko: 60 ur.
Litva	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Združeno kraljestvo	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspensija	govedo	Meso: 7 dni Mleko: 60 ur V kombinaciji s SYNULOX RTU: Meso: 42 dni. Mleko: 60 ur.
Norveška	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Norveška	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna emulzija	govedo	Meso: 6 dni Mleko: 5 dni
Poljska	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Poljska	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	intramamarna suspensija	govedo	Meso in organi: 4 dni Mleko: 60 ur

Država članica / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakosti	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Karenca (meso in mleko)
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugalska	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso in organi: 14 dni Mleko: 2 dni
Romunija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Združeno kraljestvo	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	intramamarna suspenzija	govedo	Meso in organi: 7 dni Mleko: 60 ur V kombinaciji s SYNULOX RTU: Meso: 42 dni. Mleko: 14 dni.
Slovaška	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Slovaška	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 7 dni Mleko: 84 ur (7 molž)
Slovenija	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luksemburg	SYNULOX LC intramamarna suspenzija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso in organi: 7 dni Mleko: 60 ur
Španija	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Španija	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 7 dni Mleko: 60 ur ali 5 molž

Država članica / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakosti	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Karenca (meso in mleko)
Nizozemska	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemska	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 7 dni Milk: 4 dni
Združeno kraljestvo	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Združeno kraljestvo	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	intramamarna suspenzija	govedo	Meso: 7 dni Mleko (2-krat dnevna molža): 60 ur (t.j. po peti molži) po zadnjem dajanju. Če se uporablja drugačna shema molže, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi po preteku istega časovnega obdobja (npr. pri 3-krat dnevni molži, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi šele pri 8. molži). V kombinaciji s SYNULOX RTU: Meso: 42 dni. Milk: 60 ur.

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Synulox Lactating Cow in povezanih imen (glejte Dodatek I)

1. Uvod

Zdravilo Synulox Lactating Cow in povezana imena je oljna suspenzija svetlo kremne/bež barve, ki vsebuje amoksisilin, klavulansko kislino in prednizolon v bazi, ki je namenjena hitri razpršitvi v mleku. Zdravilo je na voljo v intramamarnih brizgah za enkratno uporabo, ki v 3 g suspenzije vsebujejo 200 mg amoksicilina v obliki amoksicilin trihidrata, 50 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata in 10 mg prednizolona.

Zdravilo je namenjeno zdravljenju bovinega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, vključno s primeri okužb zaradi naslednjih povzročiteljev:

- stafilokoki (vključno s sevi, ki tvorijo laktamaze beta),
- streptokoki (vključno s *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (vključno s sevi, ki tvorijo laktamaze beta).

Zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic glede odobritve zdravila Synulox Lactating Cow in povezanih imen ter razlik med povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobrenimi v državah članicah, sta Belgija in Danska dne 26. marca 2010 zadevo napotili na CVMP v skladu s členom 34(1) Direktive 2001/82/ES.

Razlog za razlike med nacionalnimi odločitvami glede odobritve zdravil je bil predvsem v utemeljitvi kombinacije amoksicilina, klavulanske kisline in prednizolona za zdravljenje bovinega mastitisa.

Državi članici sta CVMP prosili za obravnavo naslednjih specifičnih zadev:

1. da oceni, ali je bila dokazana učinkovitost zdravila Synulox Lactating Cow in povezanih imen pri bovinem mastitisu pri kravah v obdobju laktacije;
2. če je učinkovitost potrjena, da oceni, ali je učinkovitost kombinacije amoksicilina, klavulanske kisline in prednizolona večja od zdravljenja samo s kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline;
3. da ugotovi, ali je razmerje med tveganji in koristmi zdravila pozitivno, in če ni, ali je treba na osnovi varnosti in učinkovitosti dovoljenja za promet z zdravilom (i) dopolniti, (ii) preklicati ali (iii) začasno umakniti.

Največja neskladja med obstoječimi povzetki glavnih značilnosti zdravila so bila:

- indikacije,
- odmerjanje,
- karence.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Učinkovitost proti ciljnim bolezenskim povzročiteljem

Kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline ima širok spekter protimikrobnega delovanja, vključno z organizmi, ki tvorijo laktamaze beta. Glede na predložene farmakodinamične podatke so omenjeni bolezenski povzročitelji občutljivi za kombinacijo klavulanske kisline in amoksicilina. Na osnovi preteklih in novejših podatkov lahko pojavnost bolezenskih povzročiteljev, ki tvorijo laktamaze beta, tj.

Staphylococcus aureus in *Escherichia coli*, v primerih bovinega mastitisa na določenih območjih štejemo za visoko.

Pregledane so bile minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) številnih povzročiteljev mastitisa iz različnih držav članic EU, tj. iz razpona različnih pogojev živinoreje. Na splošno je bila občutljivost večine povzročiteljev mastitisa v pogojih *in vitro* zelo visoka. Klavulanska kislina je pomemben dodatek amoksicilinu za učinkovitost proti povzročiteljem mastitisa in je povzročila, da se je vrednost MIC ciljnih bolezenskih povzročiteljev v primerjavi z dajanjem samo amoksicilina zelo zmanjšala.

Študije farmakokinetike, opravljene s končnim zdravilom, so pokazale posamezne koncentracije amoksicilina v mleku nad vrednostjo MIC₉₀ (2 µg/ml) za *Staphylococcus aureus* do 12 ur po zadnjem infundiranju. Za vrednost MIC₉₀ pri *Escherichia coli* (16 µg/ml) so bile posamezne ravni amoksicilina v mleku nad to vrednostjo v obdobju prvih dveh infundiranj. Po tretjem infundiranju je bila vrednost MIC₉₀ za *Escherichia coli* zagotovljena 10 ur, ravni pa so bile delno sprejemljive še po 12 urah. Po 24 urah so bile ravni glede na vrednost MIC₉₀ prenizke.

Za zdravilo Synulox Lactating Cow in povezana imena sta bili opravljeni dve klinični preskušnji:

- Učinkovitost zdravila pri zdravljenju kliničnega mastitisa pri kravah molznicah so primerjali z drugim veterinarskim zdravilom, odobrenim v Združenem kraljestvu. Primerjalno zdravilo je bilo odobreno za podobne indikacije (stafilokoki, streptokoki in *Escherichia coli*), vendar ima drugačno sestavo (penetamat, dihidrostreptomycin, framcetin in prednizolon) in drugačen presledek med odmerki (24 ur za primerjano zdravilo, za zdravilo Synulox Lactating Cow pa 12 ur). Dokazali so, da med zdraviloma ni klinične ali bakteriološke statistično pomembne razlike. Zdravilo Synulox Lactating Cow je bilo enakovredno primerjalnemu zdravilu. Vendar je bilo ugotovljeno, da v primerih okužb z *Escherichia coli* ni bil upoštevan učinek samoozdravitve.
- V drugi študiji so učinkovitost zdravila Synulox Lactating Cow za zdravljenje kliničnega mastitisa pri kravah molznicah primerjali z drugim veterinarskim zdravilom, odobrenim v Franciji. Primerjalno zdravilo je imelo drugačno sestavo (kombinacijo kloksacilina in ampicilina). Klinična in bakteriološka učinkovitost zdravila Synulox Lactating Cow proti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* in gramnegativnim bakterijam je bila enakovredna učinkovitosti primerjalnega zdravila.

Za zdravilo Synulox Lactating Cow so dokazali, da je učinkovito proti naslednjim glavnim povzročiteljem mastitisa: stafilokoki, streptokoki in *Escherichia coli*. Vendar učinka samoozdravitve okužb z *Escherichia coli* niso obravnavali.

Pregled literature o trenutni ravni odpornosti proti kombinaciji amoksicilina in klavulanske kisline med klinično pomembnimi povzročitelji mastitisa je pokazal, da je odpornost nizka.

Skupni pregled kaže, da v šestih letih, za katera so bili na voljo podatki z Nizozemske, ni bilo dokazov o pomembnem ali stalnem povečanju vrednosti MIC za kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline ter cefalosporine.

Dokazov o dejanskem povečanju odpornosti proti kombinaciji amoksicilina in klavulanske kisline pri bakterijah *E. coli*, izoliranih v primeru mastitisov v številnih evropskih državah, je malo. Videti je, da se število odkritih izolatov sevov z ESBL, zlasti povzročiteljev mastitisa, ne povečuje tako hitro, da bi predstavljalo glaven zadržek.

Z vidika javnega zdravja bakterije v prebavilih po intramamarnem dajanju niso bistveno izpostavljene protimikrobnemu zdravilu in mleko se pred uporabo v prehrani ljudi (skoraj vedno) pasterizira, zato je tveganje za zdravje ljudi zaradi morebitnih odpornih povzročiteljev po intramamarnem zdravljenju bistveno manjše od tveganja, ki bi nastalo po sistemski uporabi.

Brez upoštevanja zaključkov o učinkovitosti prednizolona se je kombinacija štela za učinkovito proti navedenim bolezenskim povzročiteljem. V zvezi z učinkovitostjo proti *Escherichia coli* se šteje, da zdravilo morda ni indicirano v primeru samoozdravitve.

CVMP je posledično potrdil naslednje indikacije zdravlila:

„Za uporabo v kliničnih primerih mastitisa, vključno s primeri, povezanimi z okužbami z naslednjimi bolezenskimi povzročitelji: stafilokoki (vključno s sevi, ki tvorijo laktamaze beta), streptokoki (vključno s S. agalactiae, S. dysgalactiae in S. uberis), Escherichia coli (vključno s sevi, ki tvorijo laktamaze beta).“

Ker je splošno priporočeno, da se klinični mastitis najprej zdravi z ozkospektralnim protimikrobnim zdravilom, po možnosti po bakteriološki diagnozi, je bilo predlagano, da se v povzetek glavnih značilnosti zdravlila vključijo priporočila o preudarni rabi.

Posledično je CVMP menil, da je treba priporočila o preudarni rabi v poglavju 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravlila Posebni previdnostni ukrepi spremeniti, kot sledi:

„Zdravilo se lahko uporablja le za zdravljenje kliničnega mastitisa. Uporaba zdravlila naj temelji na lokalnih (regionalnih, kmetijskih) epidemioloških informacijah o občutljivosti ciljnih bakterij in naj bo v skladu z uradnimi in lokalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja. Če je mogoče, naj uporaba zdravlila temelji na določitvi občutljivosti. Izogibajte se uporabi zdravlila v čredah, kjer niso bili izolirani sevi stafilokokov, ki tvorijo laktamaze beta. Kadar je mogoče, morajo veterinarji prednost dajati uporabi antibiotikov ozkega spektra. Neustrezna uporaba zdravlila lahko zviša pogostnost bakterij, odpornih proti betalaktamskim antibiotikom, ter lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z betalaktamskimi antibiotiki zaradi morebitne navzkrižne odpornosti.

Glede možnosti kombiniranega zdravljenja z zdravilom Synulox RTU podatki v podporo temu priporočilu niso bili predloženi. Zato je CVMP sprejel predlog imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, da se to priporočilo odstrani iz informacij o zdravilu.

Dodana vrednost prednizolona v kombinaciji

Trenutna različica povzetka glavnih značilnosti zdravlila kaže, da prednizolon deluje protivnetno, kar pomaga zmanjšati morebitno destruktivno otekanje in vnetje, povezano z mastitisom, ne da bi vplival na odziv levkocitov na okužbo. V farmakokinetični študiji so dokazali, da prednizolon nima podaljšanega časa zadrževanja v mleku/vimenu (približno 8–10 ur po infundiranju so bile ravni prednizolona nižje od 1 µg/ml).

V podporo tej trditvi so bile predložene izkustvene študije.

Pri izpostavitvi bakteriji *Streptococcus uberis* je en odmerek zdravlila zmanjšal otekanje vimena v 4 in 6 urah po zdravljenju, vendar niso ugotovili pomembnega učinka na celični odziv.

Uporaba prednizolona pred izpostavitvijo endotoksinu *Escherichia coli* lahko v nekaterih časovnih točkah do 8 ur zmanjša velikost četrtnine vimena.

Pri izpostavitvi bakteriji *Staphylococcus aureus* so ugotovili zmanjšanje otrdlina, otekanja in vnetja vimena v nekaterih časovnih točkah po dajanju zdravlila. Diferencialna bela krvna slika v povprečju ni bila bistveno drugačna ob časih vzorčenja po zdravljenju, kar kaže, da nizke ravni prednizolona niso bistveno vplivale na število levkocitov.

Čeprav so te izkustvene študije pokazale pozitiven učinek prednizolona na vnetje vimena v določenih časovnih točkah po zdravljenju, so imele statistične pomanjkljivosti (majhno število vključenih krav,

nobenih združenih statističnih analiz naborov podatkov), zaradi česar ni bilo mogoče izpeljati zaključkov o pomenu opaženih učinkov.

Na osnovi zgoraj opisanih kliničnih preskušanj ni bilo mogoče sklepati o dodani vrednosti prednizolona, ker ni bilo primerjave z zdravilom s kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline brez prednizolona.

Zato se šteje, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom kljub dokazu klinične in bakteriološke ozdravitve za formulacijo niso dokazali učinkovitosti prednizolona v kombinaciji.

Koristi prednizolona se štejejo kot posredne in so po pričakovanjih kratkotrajne. Zdi se, da intramamarno dajanje prednizolona ne vpliva na funkcijo nevtrofilcev. Imunsko modulirajoči učinki prednizolona niso bili opaženi.

Prenašanje formulacije zdravila je bilo sprejemljivo.

Posledično imetniki dovoljenja za promet z zdravilom niso uspeli dokazati učinkovitosti prednizolona v kombinaciji. Zato pozitiven klinični protivnetni učinek prednizolona ostaja vprašljiv. Vendar prisotnost prednizolona v zdravilu ne predstavlja tveganja za živali ali javno zdravje.

Posledično je CVMP menil, da se zaradi nedokazane dodane vrednosti prednizolona v zdravilu naslednja izjava v poglavju 5 povzetka glavnih značilnosti zdravila Farmakološke lastnosti: „*Prednizolon je glukokortikoid s protivnetnimi lastnostmi. Prednizolon lahko po intramamarnem infundiranju pripomore k zmanjšanju lokalnih znakov vnetja (otekanje in posledična velikost vnete četrtine)*“ zamenja z izjavo „*Prednizolon je protivnetni kortikosteroid.*“

Uskladitev odmerjanja

Odmerjanje je bilo podprto z dvema kliničnima preskušanjema, opravljenima v Združenem kraljestvu in Franciji (glejte zgoraj).

Vsebine ene brizge je treba infundirati v vsako prizadeto četrtino skozi kanal seska nemudoma po molži v 12-urnih presledkih po treh zaporednih molžah.

Vendar je bilo ugotovljeno, da je v primerih okužb zaradi *Staphylococcus aureus* morda potrebno daljše protimikrobno zdravljenje.

Ob upoštevanju, da v podporo učinkovitosti pri podaljšanem trajanju zdravljenja niso bili predloženi podatki, specifični za zdravilo, je treba v poglavje 4.9 povzetka glavnih značilnosti zdravila Odmerjanje in pot uporabe vključiti naslednje priporočilo:

„V primerih okužb zaradi Staphylococcus aureus je morda potrebno daljše protimikrobno zdravljenje. Zato mora o skupnem trajanju zdravljenja presoditi veterinar, vendar mora biti dovolj dolgo, da se zagotovi popolna odprava intramamarne okužbe.“

Daljše zdravljenje ne bo vplivalo na priporočene karence za meso in mleko.

Uskladitev karence

Meso in drobovina:

Karenca je bila podprta s študijo o izločanju ostankov, v kateri je 20 krav prejelo infuzijo enega injektorja zdravila Synulox Lactating Cow na četrtino v vse 4 četrtine vimena v 12-urnih presledkih po 3 zaporednih molžah. Živali so bile zaklane 12, 24, 36, 48 in 72 ur po zadnjem zdravljenju. Vzorce tkiva so analizirali glede amoksicilina, klavulanske kisline in prednizolona z validirano metodo HPLC. Ostanke amoksicilina so bili omejitveni dejavnik v jetrih in ledvicah. Čeprav bi bilo iz podatkov mogoče

izpeljati karenco 3 dni, so imetniki dovoljenja za promet z zdravilom priporočili karenco 7 dni. Karenci, ki je daljša od obvezne, zagotavlja varnostno mejo v primeru zadržkov zaradi primerov podaljšanega zdravljenja.

Mleko:

Karenci za mleko je bila podprta z dvema študijama o izločanju ostankov. V prvi študiji, opravljeni na 8 kravah molznicah, je bil amoksicilin omejitvena zdravilna učinkovina za določitev karence, ki bi se po teh podatkih morala določiti pri 7 molžah (84 ur).

V drugi študiji so 20 zdravih krav molznic trikrat zdravili intramamarno s preskusnim zdravilom v odmerku 1 brizge, infundirane v vsako četrtno skozi kanal seska nemudoma po molži po 3 zaporednih molžah. Vsaki živali so odvzeli vzorce mleka nemudoma pred dajanjem preskusnega zdravila in po naslednjih 16 molžah, z začetkom 12 ur po zadnjem zdravljenju. Analitično določitev označevalcev ostankov so opravili z visokozmogljivo tekočinsko kromatografijo. Omejitvena zdravilna učinkovina za določitev karence za mleko je bil amoksicilin. Vrednosti so bile pod mejno vrednostjo ostankov po 5. molži in razpolovna doba je bila ocenjena na manj kot 12 ur.

Z uporabo najbolj konzervativne metode izračuna časa do varne koncentracije in vključitvijo 5 molž v izračune je bila določena karenci 6,1 molže oz. 73,4 ure, kar je bilo zaokroženo na 7 molž oz. 84 ur.

Na osnovi najslabšega mogočega scenarija, kjer se vse štiri četrtine zdravijo s priporočenim odmerjanjem, se karenci 84 ur oz. 7 molž, kot jo priporočajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, šteje za sprejemljivo. Ker ni bilo opaženo biološko kopičenje v mleku, daljše trajanje zdravljenja ne vpliva na karenci.

Če povzamemo, podatki o izločanju ostankov podpirajo karenci 84 ur za mleko ter 7 dni za meso in drobovino.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Zdravilo Synulox Lactating Cow in povezana imena je oljna suspenzija svetlo kremne/bež barve, ki vsebuje amoksicilin, klavulansko kislino in prednizolon v bazi, ki je namenjena hitri razpršitvi v mleku. Zdravilo je na voljo v intramamarnih brizgah za enkratno uporabo, ki v 3 g suspenzije vsebujejo 50 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata, 200 mg amoksicilina v obliki amoksicilin trihidrata in 10 mg prednizolona.

Zdravilo je formulirano za zdravljenje bovinega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije.

Zdravilo je učinkovito pri opisanih indikacijah, zdravljenju bovinega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, vključno s primeri okužb zaradi naslednjih povzročiteljev:

- stafilokoki (vključno s sevi, ki tvorijo laktamaze beta),
- streptokoki (vključno s *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*),
- *Escherichia coli* (vključno s sevi, ki tvorijo laktamaze beta).

Pregled občutljivosti povzročiteljev mastitisa za kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline kaže, da so poglavitni bakterijski povzročitelji bovinega mastitisa še vedno občutljivi za amoksicilin v kombinaciji s klavulanatom.

Z vidika javnega zdravja bakterije v prebavilih po intramamarnem dajanju niso bistveno izpostavljene protimikrobnemu zdravilu in mleko se pred uporabo v prehrani ljudi (skoraj vedno) pasterizira, zato je

tveganje za zdravje ljudi zaradi morebitnih odpornih povzročiteljev po intramamarnem zdravljenju bistveno manjše od tveganja, ki bi nastalo po sistemski uporabi.

V zvezi s tveganjem zaradi prednizolona je bilo prenašanje formulacije zdravila sprejemljivo. Videti je, da intramamarno dajanje prednizolona ne vpliva na funkcijo nevtrofilcev. Imunsko modulirajoči učinki prednizolona niso bili opaženi.

Čeprav ostaja klinična dodana vrednost prednizolona v zdravilu Synulox Lactating Cow vprašljiva, v kliničnih preskušanjih in farmakovigilanci niso odkrili tveganj zaradi njegove uporabe.

Karenci 84 ur za mleko ter 7 dni za meso in drobovino sta bili zadostno utemeljeni.

Priporočena so bila ustrezna priporočila o preudarni rabi zdravila.

Ker je bila za zdravilo dokazana učinkovitost pri navedeni indikaciji in v kliničnih preskušanjih in farmakovigilanci niso odkrili tveganj zaradi njegove uporabe, se razmerje med tveganji in koristmi šteje za pozitivno.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP je obravnaval primarni obseg napotitve v zvezi z učinkovitostjo zdravila pri zdravljenju bovinega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije in dodano vrednostjo prednizolona v zdravilu.
- CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in obravnaval vse predložene podatke.

CVMP je menil, da je skupno razmerje med tveganji in koristmi zdravila še vedno pozitivno, če se opravijo priporočene spremembe informacij o zdravilu. Zato je CVMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom Synulox Lactating Cow in povezanimi imeni (*glejte Dodatek I*), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

Dodatek III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ovojnina in navodilo za uporabo

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Ime proizvoda (izpolni država članica) intramamarna suspenzija za krave v laktaciji

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilne učinkovine:

En injektor (3 g) vsebuje:

amoksisicilin trihidrat, ekvivalenten amoksisicilinu	200 mg
kalijev klavunalat, ekvivalenten klavulanski kislini	50 mg
prednizolon	10 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Intramamarna suspenzija

Oljna suspenzija belkaste/svetlo rumene barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo (krave v laktaciji)

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravilo je indicirano za zdravljenje kliničnih primerov mastitisa, vključno s primeri, povezanimi z okužbo z naslednjimi povzročitelji:

stafilokoki (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo),

streptokoki (vključno s *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*),

Escherichia coli (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo)

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na betalaktamske antibiotike.

4.4 Posebna opozorila

Ne uporabite v primerih, povezanih s *Pseudomonas*.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Pred zdravljenjem razkužite vrh seska s primernim razkužilom.

Priporočila o preudarni uporabi

Zdravilo se sme uporabljati samo za zdravljenje kliničnega mastitisa.

Uporaba zdravila mora temeljiti na lokalnih (na ravni regije, kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij in upoštevanju uradnih in lokalnih protimikrobnih smernic. Uporaba naj praviloma temelji na testiranju občutljivosti bakterij.

Izogibajte se uporabi zdravila v čredah, kjer ni bilo izoliranih sevov streptokokov, ki proizvajajo β -laktamazo. Veterinarji morajo stremeti k uporabi ozkospektralnih antibiotikov, če je mogoče. Neustrezna uporaba zdravila lahko poveča prevalenco bakterij, rezistentnih na beta-laktamske antibiotike in lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z beta-laktamskimi antibiotiki zaradi možnosti razvoja navzkrižne rezistence.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Penicilinski in cefalosporinski antibiotiki lahko po injekcijskem vnosu, po vdihavanju, zaužitju ali preko kože, povzročijo preobčutljivostno reakcijo (alergija). Preobčutljivost na penicilinske antibiotike lahko vodi do navzkrižne reakcije s cefalosporinskimi antibiotiki in obratno. Alergijske reakcije na te učinkovine so občasno lahko resne.

Če ste preobčutljivi ali so vam svetovali, da ne smete rokovati s temi učinkovinami, ne smete priti v stik z zdravilom.

S tem zdravilom rokujte previdno in upoštevajte vse previdnostne ukrepe, da bi preprečili izpostavljanje zdravilu. Če se pri ravnanju z zdravilom pojavijo kožni izpuščaji, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite to opozorilo. Pri pojavu resnih kliničnih znakov kot so otekanje obraza, ustnic ali oči ali težavah z dihanjem, je potrebna takojšnja zdravniška pomoč.

Po uporabi zdravila si umijte roke.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Jih ni.

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Ni posebnih opozoril.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Pred vnosom zdravila je treba sesek očistiti in razkužiti.

Vsebino enega injektorja se iztisne v seskov kanal vsake prizadete vimenske četrti takoj po molži.

Zdravilo se vnese trikrat, vsakih 12 ur, po treh zaporednih molžah.

Pri okužbah s *Staphylococcus aureus* bo morda potrebno daljše protimikrobno zdravljenje. Celotni čas zdravljenja mora določiti veterinar, zdravljenje pa mora biti dovolj dolgotrajno, da se zagotovi popolna resolucija intramamarne okužbe.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Pri naključnem prevelikem odmerjanju ni pričakovati neželenih učinkov.

4.11 Karenca

Meso in organi: 7 dni

Mleko: 84 ur. Pri kravah, ki se jih molze dvakrat dnevno, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi pri sedmi molži po zdravljenju. Če se uporablja drugačna shema molže, se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi šele po preteku enakega časovnega obdobja (npr. pri trikrat dnevni molži se sme mleko uporabiti za prehrano ljudi pri 11. molži).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Amoksicilin je širokospektralni baktericidni beta-laktamski antibiotik. Klavulanska kislina inaktivira beta-laktamazo. Ta kombinacija deluje proti mikroorganizmom, ki proizvajajo β -laktamazo. Prednizolon je kortikosteroid s protivnetnim delovanjem. Kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline deluje *in vitro* proti širokemu spektru klinično pomembnih bakterij, vključno z naslednjimi običajnimi povzročitelji mastitisa pri govedu: stafilokoki (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo), streptokoki (vključno s *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*), Arcanobacteria (vključno z *A. pyogenes*) Escherichia coli (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo)

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Kalcij natrijev aluminijev silikat, suh
Mineralno olje (Formula A)

Formula A:

Vosek, emulgirajoči
Vazelin, beli
Parafin, redko tekoči

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 18 mesecev..

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte na suhem mestu.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brizge iz polietilena nizke gostote, pakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 3, 12, 24 ali 300 brizg.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni država članica

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Ime proizvoda (izpolni država članica) intramamarna suspenzija za krave v laktaciji

2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI

En injektor (3 g) vsebuje:

Zdravilne učinkovine

amoksisicilin trihidrat, ekvivalenten amoksisicilinu	200 mg
kalijev klavunalat, ekvivalenten klavulanski kislini	50 mg
prednizolon	10 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Intramamarna suspenzija

4. VELIKOST PAKIRANJA

3 injektorji
12 injektorjev
24 injektorjev
300 injektorjev

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo (krave v laktaciji)

6. INDIKACIJA(E)

Za zdravljenje kliničnih primerov mastitisa, vključno s primeri, povezanimi z okužbo z naslednjimi povzročitelji:

stafilokoki (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo),
streptokoki (vključno s *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*),
Escherichia coli (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo)

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Intramamarna uporaba.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Meso in organi: 7 dni

Mleko: 84 ur, t.j. 7 molž pri shemi molže 2-krat dnevno ali 11 molž pri 3-krat dnevni molži.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Zdravilo se sme uporabljati samo za zdravljenje kliničnega mastitisa.

Uporaba naj praviloma temelji na testiranju občutljivosti bakterij.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte na suhem mestu.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, če je smiselno

Samo za živali - Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM "

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izpolni država članica

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Injektor

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Ime proizvoda (izpolni država članica) intramamarna suspenzija za krave v laktaciji

2. KOLIČINA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E)

amoksisicilin	200,0 mg
klavulanska kislina	50,0 mg
prednizolon	10,0 mg

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV

odmerek (3 g)

4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramamarna uporaba

5. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 7 dni
Mleko: 84 ur

6. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

NAVODILO ZA UPORABO

Ime proizvoda (izpolni država članica) intramamarna suspenzija za krave v laktaciji

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROSTITVEV SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Izpolni država članica

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Ime proizvoda (izpolni država članica) intramamarna suspenzija za krave v laktaciji

3. NAVEDBA ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN DRUGIH SESTAVIN

Zdravilne učinkovine:

En injektor (3 g) vsebuje:

amoksisilin trihidrat, ekvivalenten amoksicilinu	200 mg
kalijev klavunalat, ekvivalenten klavulanski kislini	50 mg
prednizolon	10 mg

4. INDIKACIJE

Zdravilouporabljammo za zdravljenje kliničnih primerov mastitisa, vključno s primeri, povezanimi z okužbo z naslednjimi povzročitelji:

stafilokoki (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo),
streptokoki (vključno s *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* in *S. uberis*),
Escherichia coli (vključno s sevi, ki proizvajajo β -laktamazo)

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na betalaktamske antibiotike.

6. NEŽELENI UČINKI

Jih ni.

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo (krave v laktaciji)

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Vsebino enega injektorja se iztisne v seskov kanal vsake prizadete vimenske četrti takoj po molži. Zdravilo se vnese trikrat, vsakih 12 ur, po treh zaporednih molžah.

Pri okužbah s *Staphylococcus aureus* bo morda potrebno daljše protimikrobno zdravljenje. Celotni čas zdravljenja mora določiti veterinar, zdravljenje pa mora biti dovolj dolgotrajno, da se zagotovi popolna resolucija intramamarne okužbe.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Pred vnosom zdravila je treba sesek očistiti in razkužiti.

10. KARENCA

Meso in organi: 7 dni

Mleko: 84 ur, t.j. 7 molž pri shemi molže 2-krat dnevno ali 11 molž pri 3-krat dnevni molži.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte na suhem mestu.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na zunanji ovojnini po EXP.

12. POSEBNA OPOZORILA

Priporočila o preudarni uporabi

Zdravilo se sme uporabljati samo za zdravljenje kliničnega mastitisa.

Uporaba zdravila mora temeljiti na lokalnih (na ravni regije, kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij in upoštevanju uradnih in lokalnih protimikrobnih smernic.

Uporaba naj praviloma temelji na testiranju občutljivosti bakterij.

Izogibajte se uporabi zdravila v čredah, kjer ni bilo izoliranih sevov, streptokokov, ki proizvajajo β-laktamazo. Veterinarji morajo stremeti k uporabi ozkospektralnih antibiotikov, če je mogoče.

Neustrezna uporaba zdravila lahko poveča prevalenco bakterij, rezistentnih na beta-laktamske antibiotike in lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z beta-laktamskimi antibiotiki zaradi možnosti razvoja navzkrižne rezistence.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Penicilinski in cefalosporinski antibiotiki lahko po injekcijskem vnosu, po vdihavanju, zaužitju ali preko kože, povzročijo preobčutljivostno reakcijo (alergija). Preobčutljivost na penicilinske antibiotike lahko vodi do navzkrižne reakcije s cefalosporinskimi antibiotiki in obratno. Alergijske reakcije na te učinkovine so občasno lahko resne.

Če ste preobčutljivi ali so vam svetovali, da ne smete rokovati s temi učinkovinami, ne smete priti v stik z zdravilom.

S tem zdravilom rokujte previdno in upoštevajte vse previdnostne ukrepe, da bi preprečili izpostavljanje zdravilu. Če se pri ravnanju z zdravilom pojavijo kožni izpuščaji, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite to opozorilo. Pri pojavu resnih kliničnih znakov kot so otekanje obraza, ustnic ali oči ali težavah z dihanjem, je potrebna takojšnja zdravniška pomoč.

Po uporabi zdravila si umijte roke.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITVE NAVODIL ZA UPORABO

Izpolni država članica

15. DRUGE INFORMACIJE

Izpolni država članica