

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**Списък на наименованията, фармацевтична форма, концентрация на ветеринарномедицинския продукт, видове животни, за които е предназначен ВМП, карентен срок, притежател на лиценза за употреба в страните членки.**

Страна Членка ЕС/ЕИП	Притежател на Лиценза за употреба	Наименование на ВМП	INN наименование	Концентра- ция	Фармацети- чна форма	видовей животни, за които е предназначе- н ВМП	Карентен срок (месо и мляко)
Австрия	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Австрия	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 4 дни, Мляко: 3 дни
България	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Обединено Кралство	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко: 60 часа В комбинация с SYNULOX RTU: Месо: 42 дни. Мляко: 60 часа.
Кипър	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psichiko Athens Гърция	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 4 дни Мляко: 72 часа
Република Чехия	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Animal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Република Чехия	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко 84 часа (7 доене)
Франция	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Франция	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко: 2 дни

Страна Членка ЕС/ЕИП	Притежател на Лиценза за употреба	Наименование на ВМП	INN наименование	Концентра- ция	Фармацети- чна форма	видовей животни, за които е предназначе- н ВМП	Карентен срок (месо и мляко)
Гърция	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Гърция	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 3 дни Мляко: 72 часа
Унгария	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Унгария	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 4 дни Мляко: 60 часа

Страна Членка ЕС/ЕИП	Притежател на Лиценза за употреба	Наименование на ВМП	INN наименование	Концентра- ция	Фармацетви чна форма	видовей животни, за които е предназначе н ВМП	Карентен срок (месо и мляко)
Ирландия	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Ирландия	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 7 дни Мляко: (Крави, които се доят два пъти на ден): 60 часа (на 5 тото доене) след последното третиране. Ако се използват други практики на доене млякото маже да се използва за човешка консумация след същия период от последното третиране (при доене 3 пъти на ден, млякото може да се консумира на 8 то доене). В комбинация със SYNULOX RTU: Месо: 42 дни. Мляко: 80 часа.
Италия	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Италия	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо : 4 дни Мляко : 108 часа

Страна Членка ЕС/ЕИП	Притежател на Лиценза за употреба	Наименование на ВМП	INN наименование	Концентра- ция	Фармацети- чна форма	видовей животни, за които е предназначе- н ВМП	Карентен срок (месо и мляко)
Латвия	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Обединено кралство	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко (крави, които се доят 2 пъти на ден): 60 часа (тоест на 5 тото издояване) след последното третиране. Ако се използват други практики на доене млякото може да се използва за човешка консумация след същия период от последното третиране (при доене 3 пъти на ден, млякото може да се консумира на 8 то доене). В комбинация със SYNULOX RTU: месо: 42 дни. мляко: 60 часа.
Литва	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Обединено кралство	SYNULOX LC, intramaminė suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко: 60 часа В комбинация с SYNULOX RTU: Месо: 42 дни. Мляко: 60 часа.

Страна Членка ЕС/ЕИП	Притежател на Лиценза за употреба	Наименование на ВМП	INN наименование	Концентрация	Фармацевтична форма	видовеи животни, за които е предназначени ВМП	Карентен срок (месо и мляко)
Норвегия	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Финландия	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарна емулсия	Говеда	Месо: 6 дни Мляко: 5 дни
Полша	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Полша	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	Интрамамарна суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 4 дни Мляко: 60 часа
Португалия	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Португалия	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарна суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 14 дни Мляко: 2 дни
Румъния	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Обединено кралство	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	Интрамамарна суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 7 дни Мляко: 60 часа В комбинация със SYNULOX RTU: Месо: 42 дни. Мляко: 14 дни.
Словакия	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Словакия	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарна суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко: 84 часа (7 доене)

Страна Членка ЕС/ЕИП	Притежател на Лиценза за употреба	Наименование на ВМП	INN наименование	Концентра- ция	Фармацети- чна форма	видовей животни, за които е предназначе- н ВМП	Карентен срок (месо и мляко)
Словения	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 люксембург Luxembourg	SYNULOX LC intramamarna suspensija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо и вътрешни органи: 7 дни Мляко: 60 часа
Испания	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Испания	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко: 60 часа или 5то доене
Холандия	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Холандия	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко: 4 дни

Страна Членка ЕС/ЕИП	Притежател на Лиценза за употреба	Наименование на ВМП	INN наименование	Концентра- ция	Фармацетви чна форма	видовей животни, за които е предназначе н ВМП	Карентен срок (месо и мляко)
Обединено кралство	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Обединено кралство	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	Интрамамарн а суспензия	Говеда	Месо: 7 дни Мляко (крави, които се доят 2 пъти на ден): 60 часа (тоест на 5 тото издождане) след последното третиране. Ако се използват други практики на доене млякото маже да се използва за човешка консумация след същия период от последното третиране (при доене 3 пъти на ден, млякото може да се консумира на 8 то доене). В комбинация със SYNULOX RTU: месо: 42 дни. мляко: 60 часа.



## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху етикета и листовката за употреба**

# Общо резюме на научната оценка на Synulox Lactating Cow и свързани с него имена (вж. Приложение I)

## 1. Въведение

Synulox Lactating Cow и свързани с него имена е белезникаво кремава/бледо бежова маслена суспензия, съдържаща амоксицилин, клавуланова киселина и преднизолон в основна среда, създадена да се разпространява бързо в млякото. Продуктът е представен под формата на интрамамарни спринцовки за еднократна употреба, които съдържат 200 mg амоксицилин като амоксицилин трихидрат, 50 mg клавуланова киселина под формата на калиев клавуланат и 10 mg преднизолон в суспензия от 3 g.

Продуктът е предназначен за лечение на говежди мастит при лактиращи крави, включително случаи на инфекции, свързани със следните патогени:

- стафилококи (включително щамове, произвеждащи бета-лактамаза);
- стрептококи (включително *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (включително щамове, произвеждащи бета-лактамаза).

Поради различни национални решения, взети от държавите-членки, засягащи лицензирането на Synulox Lactating Cows и свързани с него имена, и разликите между кратката характеристика на продукта (КХП) на продукта, както е лицензирана в държавите-членки, Белгия и Дания отнасят въпроса на 26 март 2010 г. до CVMP по член 34, параграф 1 на Директива 2001/82/ЕО.

Причината за различните национални решения по отношение на лицензирането на продуктите е основно обосноваването на комбинацията от амоксицилин/клавуланова киселина/преднизолон за лечението на мастит при говедата.

CVMP е помолен да отговори на следните специфични точки:

1. да оцени дали ефикасността на Synulox Lactating Cow и свързани с него имена е демонстрирана за мастита при говедата при лактиращи крави,
2. ако ефикасността е потвърдена, да оцени дали ефикасността на комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина/преднизолон превъзхожда лечението с амоксицилин/клавуланова киселина, прилагани самостоятелно,
3. да прецени дали съотношението полза/риск на този продукт е положително и ако не, дали лицензът за употреба трябва да бъде (i) изменен, (ii) отменен или (iii) временно спрял от съображения за безопасност и ефикасност.

Основните точки на разногласие в съществуващите кратки характеристики на продукта се свързват с:

- показания;
- дозировка;
- карентни срокове.

## 2. Обсъждане на наличните данни

### Ефикасност срещу прицелните патогени

Комбинацията от амоксицилин и клавуланова киселина има широкоспектърна антимикробна активност, като включва организми, произвеждащи бета-лактамаза. Според предоставените фармакодинамични данни, въпросните патогени са чувствителни към комбинацията клавуланова киселина/амоксицилин. На базата на миналите и скорошните данни, честотата на патогените, които произвеждат бета-лактамаза, т.е. *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* от случаи с мастит при говедата, може да бъде приета за висока в някои райони.

Разгледани са минималната инхибираща концентрация (MIC) на няколко различни причинители на мастит от няколко държави-членки на ЕС и респективно от няколко различни условия на отглеждане. В глобален мащаб *in vitro* чувствителността на повечето патогени, причиняващи мастит, е много висока. Клавулановата киселина е ценно допълнение към амоксицилина за ефикасността срещу патогените, причиняващи мастит и спомага MIC на целевите патогени за амоксицилин да бъде силно намалена.

Фармакокинетичните проучвания, извършени с готовия продукт, демонстрират индивидуални концентрации на амоксицилин в млякото над MIC<sub>90</sub> (2 µg/ml) за *Staphylococcus aureus* до 12 часа след последната инфузия. За *Escherichia coli* MIC<sub>90</sub> (16 µg/ml), индивидуалните нива на амоксицилин в млякото са над MIC<sub>90</sub> за периода, покриващ първите 2 инфузии. След третата инфузия MIC<sub>90</sub> на *Escherichia coli* е добре покрита за 10 часа, като нивата са частично приемливи на 12-ия час. След 24 часа нивата са твърде ниски в сравнение с MIC<sub>90</sub>.

Предоставени са две клинични изпитвания за Synulox Lactating Cow и свързани с него имена:

- Ефикасността на продукта при лечението на мастит при лактиращи, млеконадойни крави е сравнена с тази на друг ветеринарномедицински продукт, лицензиран в Обединеното кралство. Сравнителният продукт е лицензиран за сходни показания (*Staphylococci*, *Streptococci*, *Escherichia coli*), но има различен състав (пенетамат, дихидрострептомицин, фрамицетин и преднизолон) и различен интервал на приложение (24 часа за сравнителния лекарствен продукт, срещу 12 часа при Synulox Lactating Cow). Не се демонстрира статистическа разлика на клинично и бактериологично ниво между двата продукта. Synulox Lactating Cow е с не по-лошо качество от лекарствения продукт, с който е сравняван. Отбелязва се обаче, че не е отчетен ефектът на самоизлекуване по отношение на случаите с *Escherichia coli*.
- В друго проучване ефикасността на Synulox Lactating Cow за лечението на мастит при отглеждани за мляко лактиращи крави е сравнен с друг ветеринарномедицински продукт, лицензиран във Франция. Сравнителният продукт има различен състав (комбинация от клоксацилин-ампицилин). Synulox Lactating Cow е не по-лош от сравнителния продукт, клинично и биологично, срещу *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* и грам-отрицателни бактерии.

Synulox Lactating Cow се демонстрира като ефикасен по отношение на основните патогени, причиняващи мастит: *Staphylococci*, *Streptococci* и *Escherichia coli*. Не е отчетен обаче ефектът на самоизлекуване по отношение на инфекциите с *Escherichia coli*.

Прегледът на литературата относно настоящото ниво на резистентност срещу амоксицилин/клавуланова киселина сред клинично значимите причинители на мастит посочва, че резистентността остава ниска.

Общият преглед посочва, че за шестте години, за които са предоставени данни от Нидерландия, няма доказателства за значими и устойчиви повишения на нивата на MIC на амоксицилин/клавуланова киселина и цефалоспорини.

Малко са доказателствата за реално повишение на резистентността към амоксицилин/клавуланова киселина сред причиняващите мастит *E. coli*, изолирани в няколко европейски страни. Идентифицираните изолати на щамове, носещи ESBL, особено сред патогени, причиняващи мастит, не изглежда да се повишава с темп, който да предизвиква сериозно безпокойство.

По отношение на риска за общественото здраве, гастроинтестиналните бактерии не са изложени съществено на антимикробния агент след това интрамамарно въвеждане и след като млякото е (почти винаги) пастьоризирано преди да се консумира от хора, така че рискът за човешкото здраве от потенциални, резистентни патогени след интрамамарно лечение е доста по-нисък от този, който би възникнал при системна употреба.

Въпреки заключенията относно ефикасността на преднизолон, комбинацията е счтена за ефикасна срещу заявените патогени. По отношение на ефикасността срещу *Escherichia coli* се признава, че продуктът може да не бъде показан в случай на самоизлекуване.

Следователно CVMP се съгласява на следните показания за продукта:

*„За употреба при клинични случаи на мастит, включително случаи, свързани с инфекции със следните патогени:*

*Стафилококи (включително произвеждащи щамове, произвеждащи бета-лактамаза)*

*Стрептококи (включително *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. uberis*)*

*Escherichia coli (включително щамове, произвеждащи бета-лактамаза)“*

Тъй като цяло се препоръчва клиничният мастит да се лекува при първо заболяване с тясноспектърен антимикробен агент и когато е възможно след бактериологична диагноза, препоръки за разумна употреба са предложени за включване в кратката характеристика на продукта.

CVMP следователно е на мнение, че препоръките за разумна употреба в кратката характеристика на продукта под точка 4.5 Специални предпазни мерки при употреба, трябва да бъдат изменени, както следва:

*„Продуктът трябва да се използва единствено за лечение на клиничен мастит. Употребата на продукта трябва да се основава на локална (регионална, на ниво ферми) епидемиологична информация относно чувствителността на целевите бактерии и да бъде съобразена с местните антимикробни политики. Употребата на продукта трябва по възможност да се основава на тестове за чувствителност. Да се избягва употребата на продукта в стада, където не са изолирани щамове на стафилококи, произвеждащи бета-лактамаза. Ветеринарите трябва да се стремят да използват тясноспектърни антибиотици, когато е възможно. Неправилната употреба на продукта може да увеличи честотата на бактерии, резистентни към бета-лактамни антибиотици, може да понижи ефективността на лечението с бета-лактамни антибиотици поради възможността за кръстосана резистентност.“*

По отношение на възможността за комбинирана терапия със Synulox RTU не са предоставени данни, които да подкрепят тази препоръка. Следователно предложението на притежателите на лиценза за употреба за премахване на такава препоръка от информацията на продукта е приета от CVMP.

## **Допълнителната полза от преднизолон в комбинацията**

Настоящата кратка характеристика на продукта посочва, че преднизолон има противовъзпалително действие, което помага за намаляване на потенциално разрушителното подуване и възпаление, свързани с мастита, без да повлиява отговора на белите клетки към инфекцията. Фармакокинетично проучване демонстрира, че преднизолон не се задържа продължително в млякото/вимето (около 8-10 часа след инфузия, нивата на преднизолон са под 1µg/ml).

Предоставени са експериментални проучвания в подкрепа на това твърдение.

При пробата със *Streptococcus uberis*, еднократно приложение на продукта, намалява отока на вимето 4 до 6 часа след лечението, но не се наблюдава значимо действие върху клетъчния отговор.

Прилагането на преднизолон преди проба с еднотоксин на *Escherichia coli* може да намали размера на отделния жлезен отдел от вимето в даден момент в рамките на 8 часа.

При пробата със *Staphylococcus aureus* се наблюдава намаляване на втвърдяването, подуването и възпалението на вимето на определени времеви интервали след прилагането на продукта. Средният брой на диференциално преброените бели кръвни клетки не се различава съществено в моментите на вземане на пробите след лечението, предполагайки, че ниските нива на преднизолон не засягат значително броя на белите кръвни клетки.

Докато тези експериментални проучвания демонстрират положителен ефект на преднизолон върху възпалението на вимето в определени времеви интервали след лечението, има статистически недостатъци (малък брой на включените крави, липса на групов статистически анализ на наборите данни), което означава, че не могат да се правят изводи относно значимостта на наблюдаваните ефекти.

На базата на двете клинични изпитвания, описани по-горе, не е възможно да се направи заключение за привнесената допълнителна полза от преднизолон, тъй като няма сравнение с продукт, съдържащ амоксицилин/клавуланова киселина без преднизолон.

Следователно, при демонстрираните клинично и бактериологично излекуване за формулировката, се приема становище, че притежателите на лиценза за употреба не са демонстрирали ефикасността на преднизолон в комбинацията.

Ползата от преднизолон се счита за косвена и се очаква да е краткотрайна. Интрамамарното приложение на преднизолон изглежда не засяга функциите на неутрофилите. Не са наблюдавани имуномодулиращи ефекти на преднизолон.

Поносимостта на състава на продукта е приемлива.

В заключение притежателите на лиценза за употреба не успяват да демонстрират ефикасността на преднизолон, когато той бъде добавен към комбинацията. Следователно положителния клиничен противовъзпалителен принос на преднизолон остава спорен. Наличието на преднизолон в продукта, обаче не представлява никакъв риск за животинското или общественото здраве.

Затова CVMP е на мнение, че тъй като допълнителната полза от преднизолон в продукта не е демонстрирана, следното твърдение в кратката характеристика на продукта към точка 5.

Фармакологични свойства: „Преднизолон е глюкокортикоид с противовъзпалителни свойства.

След интрамамарна инфузия, преднизолон може да доведе до намаление на местните признаци на възпаление (подуване и последващ растеж на заразения дял от вимето)“ следва да се замени с

„Преднизолон е противовъзпалителен кортикостероид.“

## **Хармонизиране на дозировката**

Дозировката е подкрепена от двете клинични изпитвания, проведени в Обединеното кралство и Франция (моля, вижте по-горе).

Съдържанието на една спринцовка трябва да бъде инфузирано във всеки засегнат жлезен дял от вимето, през канала на зърното на респективния канал, непосредствено след издояване, на 12-часови интервали за три последователни издоявания.

Прието е обаче, че при случаи на инфекции, причинени от *Staphylococcus aureus*, може да бъде необходим по-дълъг курс на антибактериална терапия.

Като се има предвид, че никакви характерни за продукта данни не са подадени в подкрепа на ефикасността на удължено лечение, следната препоръка е включена в кратката характеристика на продукта под точка 4.9 Доза и начин на приложение:

*„При случаи на инфекции, причинени от Staphylococcus aureus, може да бъде необходим по-дълъг курс на антибактериална терапия. Следователно общата продължителност на лечението трябва да е по преценка на ветеринаря, но следва да бъде достатъчно дълга, за да осигури пълно разрешение на интрамамарната инфекция.“*

По-дългата продължителност на лечението няма да повлияе препоръчаните карентни срокове за месото и млякото.

## **Хармонизиране на карентните срокове**

### Месо и вътрешни органи:

Карентният срок е подкрепен от проучване на изчерпването на остатъчните количества, където 20 крави получават инфузия от един инжектор на жлезен дял от вимето от Synulox Lactating Cow във всички 4 жлезни дяла на вимето на 12 часови интервали, последващи 3 последователни издоявания. Животните са убити на 12, 24, 36, 48 и 72 час след последното приложение. Тъканните проби са анализирани за амоксицилин, клавуланова киселина и преднизолон по валидирания метод високоефективна течната хроматография (HPLC). Остатъчните количества амоксицилин са лимитиращият фактор в черния дроб и бъбрека. Въпреки че от събраните данни може да се определи карентен срок от 3 дни, притежателите на лиценза за употреба препоръчват карентен срок от 7 дни. По-дългият от необходимото карентен срок осигурява допълнително поле на безопасност, което покрива всички притеснения, свързани със случаи на удължено лечение.

### Мляко:

Карентният срок за млякото е подкрепен от две проучвания на изчерпването на остатъчните количества. В първото проучване, проведено при 8 лактиращи, млеконадойни крави, амоксицилин е лимитиращата активна субстанция за определянето на карентния срок, който според тези данни трябва да бъде определен на 7 издоявания (84 часа).

Във второто проучване 20 здрави, лактиращи, млеконадойни крави са лекувани 3 пъти, по интрамамарен път, с изследвания продукт при дозировка от 1 спринцовка, инфузирана във всеки жлезен дял на вимето през жлезния канал на зърното на всеки от респективните дялове, незабавно след издояване за 3 последователни издоявания. Млечни проби са взети от всяко животно незабавно след въвеждането на изследвания продукт и след това за следващите 16 издоявания, започващи 12 часа след последното приложение на лекарството. Аналитичните определяния на маркерните остатъчни количества са проведени посредством високоефективна

течна хроматография. Амоксицилин е лимитиращата активна съставка за определянето на карентния срок при млякото. Стойностите са под границите за минимални остатъчни количества от 5-тото издождане нататък и полуживотът е определен на по-малко от 12 часа.

Като се използва най-консервативният метод на изчисляване на времето до безопасна концентрация и като се включи 5-тото издождане в изчисленията, е определен карентен срок от 6,1 издождания или 73,4 часа, което е закръглено на 7 издождания или 84 часа.

На базата на най-лошия сценарий, при който всички жлезни дялове на вимето са лекувани според препоръчаната дозировка, периодът на удържане от 84 часа или 7 издождания, както е заявено и от притежателите на лиценза за употреба, е сметен за приемлив. Тъй като не е наблюдавана биоаккумуляция в млякото, по-продължителното лечение не би имало ефект върху карентния срок.

В заключение, данните за изчерпване на остатъчните количества подкрепят карентните срокове от 84 часа за млякото и 7 дни за месото и вътрешните органи.

### **3. Оценка на съотношението полза/риск**

Synulox Lactating Cow и свързани с него имена е белезникаво кремава/бледо бежова маслена суспензия, съдържаща амоксицилин, клавуланова киселина и преднизолон в основна среда, създадена да се разпространява бързо в млякото. Продуктът е представен под формата на интрамамарни спринцовки за еднократна употреба, които съдържат 200 mg амоксицилин като амоксицилин трихидрат, 50 mg клавуланова киселина под формата на калиев клавуланат и 10 mg преднизолон в суспензия от 3 g.

Продуктът е създаден за лечението на говежди, клиничен мастит при лактиращи крави.

Продуктът е ефикасен по отношение на заявените показания, лечението на говежди мастит при лактиращи крави, включително случаи на инфекции, свързани със следните патогени:

- стафилококи (включително щамове, произвеждащи бета-лактамаза);
- стрептококи (включително *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (включително щамове, произвеждащи бета-лактамаза).

Преглед на чувствителността на патогените, причинители на мастит, спрямо амоксицилин-клавуланова киселина сочи, че основните бактериални причинители на говеждия мастит продължават да бъдат чувствителни на амоксицилина, потенциран от клавуланат.

По отношение на риска за общественото здраве, гастроинтестиналните бактерии не са изложени съществено на антимикробния агент след това интрамамарно въвеждане и след като млякото е (почти винаги) пастьоризирано, преди да се консумира от хора, така че рискът за човешкото здраве от потенциални, резистентни патогени след интрамамарно лечение е доста по-нисък от този, който би възникнал при системна употреба.

По отношение на риска спрямо преднизолон, поносимостта към състава на продукта е приемлива. Интрамамарното приложение на преднизолон изглежда не засяга функциите на неутрофилите. Не са наблюдавани имуномодулиращи ефекти на преднизолон.

Въпреки че клиничната добавена полза от преднизолон в Synulox Lactating Cow остава спорна не е разпознат риск от неговата употреба в клиничните изпитвания и в лекарствената безопасност.

Карентните срокове от 84 часа за млякото и 7 дни за месото и вътрешните органи са адекватно обосновани.

Представени са подходящи препоръки за разумна употреба на продукта.

Тъй като е демонстрирана ефикасността на продукта за заявеното показание и не е установен риск, свързан с употребата му от клиничните изпитвания и лекарствената безопасност, съотношението полза/риск се смята за положително.

## **Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху етикета и листовката за употреба**

Като се има предвид, че

- CVMP счита първоначалния обхват на сезирането по отношение на ефикасността на продукта за лечение на говежди мастит при лактиращи крави и добавената полза от преднизолон в продукта;
- CVMP разглежда кратката характеристика на продукта, означенията върху етикета и листовката за употреба, предложени от притежателите на лиценза за употреба, и взема под внимание всички общи подадени данни;

CVMP заключава, че общото съотношение полза/риск за този продукт остава положително при спазване на препоръчаните промени в информацията за продукта. Следователно CVMP препоръчва изменението на лицензите за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху етикета и листовката за употреба са изложени в Приложение III за Synulox Lactating Cow и свързани с него имена (*вж. Приложение I*).



## **ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**Кратка характеристика на продукта,  
етикет и листовка за употреба**

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

“Наименование на продукта” (да се попълни на национално ниво), Интраамарна суспензия за лактиращи крави.

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Активна субстанция:

Един шпирц (3 g) съдържа:

Amoxicillin trihydrate еквивалентен на amoxicillin	200.00 mg
Potassium clavulanate еквивалентен на клавуланова киселина	50.00 mg
Prednisolone	10.00 mg

За пълен списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Интраамарна суспензия.

Бледо кремава/ бледожълта маслена суспензия.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Говеда (лактиращи крави).

#### 4.2 Терапевтични показания за отделните видове животни

За употреба при случаи на клинични мастити, включително и инфекции предизвикани от следните патогенни причинители:

Staphylococci (вкл. и щамове, продуциращи  $\beta$ -лактамаза)

Streptococci (вкл. *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. uberis*)

*Escherichia coli* (вкл. и щамове, продуциращи  $\beta$ -лактамаза)

#### 4.3 Противопоказания

Да не се използва при животни с известна свръхчувствителност към  $\beta$  – лактамни антибиотици.

#### 4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Продуктът не е показан за употреба при случаи на мастити предизвикани от *Pseudomonas*.

#### 4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Шприцът трябва да се използва само веднъж.

Преди употреба почистете краят на млечната папила с подходящ дезинфектант.

#### Указания за правилна употреба

Продуктът трябва да се използва само за третиране на клинични мастити.

Употребата на продукта трябва да се основава на местната (регионална, и на ниво ферма) епидемиологична информация по отношение на бактериалната чувствителност и да се вземат предвид официалната и местна антимикробни политики.

Употребата на продукта трябва да се основава на тестове за чувствителност.

Избягвайте употребата на продукта в стада, където не са били изолирани щамове *Staphylococci*, продуциращи  $\beta$ -лактамаза. Ветеринарният лекар трябва да се стреми да използва тясно-спектърни антибиотици ако е възможно.

Неправилната употреба на продукта може да доведе до размножаване на бактерии резистентни към  $\beta$ -лактамните антибиотици и може да се намали ефективността на лечението с  $\beta$ -лактамни антибиотици, поради потенциална кръстосана резистентност.

#### **Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните**

Пеницилините и цефалоспорините могат да предизвикат свръхчувствителност (алергия) след инжектиране, инхалиране, поглъщане или контакт с кожата. Свръхчувствителност към пеницилините може да доведе до кръстосана реакция със цефалоспорини или обратното. Алергичната реакция към тези субстанции, понякога могат да бъдат сериозни.

Да не се работи с този продукт при свръхчувствителност или ако имате препоръка да не работите с такива продукти.

Да се работи много внимателно с продукта, вземайки предвид всички предпазни мерки. Ако при работа с продукта получите обрив на кожата, потърсете медицинска помощ и покажете на лекаря тези предупреждения. Подуването на лицето, устните или очите или затруднено дишане са по-сериозни симптоми, които изискват спешна медицинска помощ.

Измийте ръцете след употреба.

#### **4.6 Странични реакции (честота и важност)**

Няма известни.

#### **4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене.**

Няма специфични предупреждения.

#### **4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие**

Няма известни.

#### **4.9 Доза и начин на приложение**

Преди прилагане, краят на млечната папила трябва да се почисти и дезинфектира.

Непосредствено след издояването, съдържанието на един шприц трябва да се приложи във всяка една засегнатата четвъртина през млечния канал, на 12 часови интервали в рамките на три последователни издоявания. По време на курса на лечение, ветеринарният лекар трябва често и от близо да наблюдава състоянието на животното.

В случай на инфекция със *Staphylococcus aureus*, маже да се наложи по-продължително антибактериално лечение. Продължителността на третирането е по преценка на ветеринарният лекар, но трябва да е с такава продължителност, която да гарантира напълно излекуване на инфекцията.

#### **4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо**

Не трябва да се очакват странични ефекти при случайно предозиране.

#### 4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Месо и вътрешни органи: 7 дни.

Мляко: 84 часа.

При крави, които се доят два пъти дневно, млякото може да се използва за човешка консумация на 7-то доене след последното третиране. Когато се следват други практики на доене, млякото може да се използва за човешка консумация само след изтичане на горепосочения период считано от последното третиране (например крави, които се доят 3 пъти на ден, млякото може да се използва за консумация на 11-то доене).

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Амоксицилин е широкоспектърен бактерициден  $\beta$ -лактам антибиотик. Клавулановата киселина инактивира  $\beta$ -лактамазата. Тази комбинация прави продукта Synulox LC ефективен срещу  $\beta$ -лактамаза-продуциращи организми.

Преднизолонът е противовъзпалителен кортикостероид.

*In Vitro* клавулановата киселина и амоксицилинът в комбинация са активни срещу широк спектър клинично значимите бактерии, включително следните организми, които често се асоциират с маститите при говедата:

Staphylococci (вкл.  $\beta$ -лактамаза- продуциращи щамове)

Streptococci (вкл. *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. uberis*)

Actinobacteria (вкл. *A. pyogenes*)

*Escherichia coli* (вкл.  $\beta$ -лактамаза -продуциращи щамове)

### 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ:

#### 6.1 Списък на ексципиентите

Calcium Sodium Aluminosilicate (изсушен)

Mineral Oil (Formula A)

#### Formula A:

Emulsifying Wax

White Soft Paraffin

Бял течен парафин

#### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

#### 6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 18 месеца

#### 6.4 Специални условия за съхранение на продукта

Да не съхранява при температура над 25° C.

Да се съхранява на сухо място.

#### 6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Полиетиленови спринцовки с ниска плътност, опаковани в кутии по 3, 12, 24, или 300 шприца. Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки за обезвреждане неизползваните ВМП или остатъците от тях, останали след употребата на тези продукти, ако са необходими.**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

**8. НОМЕР НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

**10. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни на национално ниво*

## ЕТИКЕТ

### ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Кутии

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

“Наименование на продукта” (да се попълни на национално ниво), Интрамамарна суспензия за лактиращи крави

### 2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един шприц (3 g) съдържа:

Amoxicillin trihydrate еквивалентен на amoxicillin	200.00 mg
Potassium clavulanate еквивалентен на клавуланова киселина	50.00 mg
Prednisolone	10.00 mg

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Интрамамарна суспензия.

### 4. КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

3 шприца  
12 шприца  
24 шприца  
300 шприца

### 5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Говеда (лактиращи крави).

### 6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За употреба при случаи на клинични мастити, включително и инфекции предизвикани от следните патогенни причинители:

Staphylococci (вкл. и щамове, продуциращи  $\beta$ -лактамаза)  
Streptococci (вкл. *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. uberis*)  
*Escherichia coli* (вкл. и щамове, продуциращи  $\beta$ -лактамаза)

### 7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интрамамарна употреба.  
Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК**

Карентен срок:

Месо и вътрешни органи: 7 дни.

Мляко: 84 часа, на 7-то доене при крави, които се доят 2 пъти дневно или на 11-то доене при крави, които се доят 3 пъти на ден.

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Продуктът трябва да се използва само за третиране на клинични мастити.

Употребата на продукта трябва да се основава на тестове за чувствителност.

Преди употреба прочети листовката.

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява при температура под 25 °C.

Да се съхранява на сухо място.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

**13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО ИМА ТАКИВА**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”**

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП**

*Да се попълни на национално ниво*

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot{номер}



**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ МАЛКИ  
ОПАКОВКИ ВМП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

Полиетиленови шприцове.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

“Наименование на продукта” (да се попълни на национално ниво), Интрамамарна суспензия за лактиращи крави

**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНАТА СУСТАНЦИЯ(И)**

Amoxicillin 200 mg  
Clavulanic acid 50 mg  
Prednisolone 10 mg

**3. СЪДЪРЖАНИЕ СПРЯМО МАСА, ОБЕМ ИЛИ БРОЙ НА ЕДИНИЧНИТЕ ДОЗИ**

Една доза (3g)

**4. НАЧИН(И) НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За интрамамарно приложение.

**5. КАРЕНТЕН СРОК**

Карентен срок:  
Месо и вътрешни органи: 7 дни.  
Мляко: 84 часа.

**6. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {номер}

**7. СРОК НА ГОДНОСТ**

EXP:

**8. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

## ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА

“Наименование на продукта” (да се попълни на национално ниво,) Интрамамарна суспензия за лактиращи крави

### 1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба

Да се попълни на национално ниво

### 2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

“Наименование на продукта” (да се попълни на национално ниво), Интрамамарна суспензия за лактиращи крави

### 3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА(ИТЕ) СУБСТАНЦИЯ(ИИ) И ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

#### Активна субстанция:

Един шпирц (3 g) съдържа:

Amoxicillin trihydrate еквивалентен на amoxicillin	200.00 mg
Potassium clavulanate еквивалентен на клавуланова киселина	50.00 mg
Prednisolone	10.00 mg

### 4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За употреба при случаи на клинични мастити, включително и инфекции предизвикани от следните патогенни причинители:

Staphylococci (вкл. и щамове, продуциращи  $\beta$ -лактамаза)

Streptococci (вкл. *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. uberis*)

*Escherichia coli* (вкл. и щамове, продуциращи  $\beta$ -лактамаза)

### 5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при животни с известна свръхчувствителност към  $\beta$  – лактамни антибиотици.

### 6. НЕЖЕЛАНИ СТРАНИЧНИ РЕАКЦИИ

Ако забележите някакво сериозно въздействие или други ефекти, вследствие от употребата на този ВМП, които не са описани в тази листовка за употреба, моля незабавно да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

### 7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Говеда (лактиращи крави).

## **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Непосредствено след издождането, съдържанието на един шприц трябва да се приложи във всяка една засегната четвъртина през млечния канал, на 12 часови интервали в рамките на три последователни издожвания.

В случай на инфекция със *Staphylococcus aureus*, маже да се наложи по-продължително антибактериално лечение. Продължителността на третирането е по преценка на ветеринарния лекар, но трябва да е достатъчна, за да се гарантира пълно излекуване от инфекцията.

## **9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба крайт на млечната папила трябва да се почисти и дезинфектира.

## **10. КАРЕНТЕН СРОК**

Месо и вътрешни органи: 7 дни.

Мляко: 84 часа, на 7-то доене при крави, които се доят 2 пъти дневно или на 11-то доене при крави, които се доят 3 пъти на ден.

## **11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА**

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

Да се съхранява при температура под 25 °C.

Да се съхранява на сухо място.

Да не се използва след изтичане срока на годност, посочен върху етикета след съкращението "EXP".

## **12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я)**

### **Указания за правилна употреба**

Продуктът трябва да се използва само за третиране на клинични мастити.

Употребата на продукта трябва да се основава на местната (регионална, и на ниво ферма) епидемиологична информация по отношение на бактериалната чувствителност и да се вземат предвид официалната и местна антимикробни политики.

Употребата на продукта трябва да се основава на тестове за чувствителност.

Избягвайте употребата на продукта в стада, където не са били изолирани щамове *Staphylococci*, продуциращи  $\beta$ -лактамаза. Ветеринарният лекар трябва да се стреми да използва тясно-спектърни антибиотици ако е възможно.

Неправилната употреба на продукта може да доведе до намножаване на бактерии резистентни към  $\beta$ -лактамните антибиотици и може да се намали ефективността на лечението с  $\beta$ -лактамни антибиотици, поради потенциална кръстосана резистентност.

### **Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните**

Пеницилините и цефалоспорините могат да предизвикат свръхчувствителност (алергия) след инжектиране, инхалиране, поглъщане или контакт с кожата. Свръхчувствителност към пеницилините може да доведе до кръстосана реакция със цефалоспорини или обратното.

Алергичната реакция към тези субстанции, понякога могат да бъдат сериозни.

Да не се работи с този продукт при свръхчувствителност или ако имате препоръка да не работите с такива продукти.

Да се работи много внимателно с продукта, вземайки предвид всички предпазни мерки.

Ако при работа с продукта получите обрив на кожата, потърсете медицинска помощ и покажете на лекаря тези предупреждения. Подуването на лицето, устните или очите или затруднено дишане са по-сериозни симптоми, които изискват спешна медицинска помощ. Измийте ръцете след употреба.

**13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

**14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни на национално ниво*

**15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

*Да се попълни на национално ниво*