

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, intervalos de segurança e titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-membros

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI /INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Intervalo de Segurança (carne e leite)
Áustria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Wien Áustria	Synulox comp - Injektoren für Kühe	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne e vísceras: 4 dias, leite: 3 dias
Bulgária	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Synulox Lactating Cow	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 7 dias Leite: 60 horas Em associação com SYNULOX RTU: Carne: 42 dias. Leite: 60 horas.
Chipre	PFIZER HELLAS AE 243 Mesogeion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Grécia	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Tecidos edíveis: 4 dias Leite: 72 horas
República Checa	Pfizer, spol. s r.o. Veterinární divize – Animal Health Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 República Checa	SYNULOX LC 260 mg intramam. suspension for cattle	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 7 dias Leite 84 horas (7 ordenhas)
França	PFIZER 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris França	SYNULOX INTRAMAMMAIRE	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 7 dias Leite: 2 dias

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI /INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Intervalo de Segurança (carne e leite)
Grécia	PFIZER HELLAS A.E Mesogion Av 242 15451 N.Psichiko Grécia	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 3 dias Leite: 72 horas
Hungria	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. 1123 Budapest Hungria	SYNULOX LC tőgyinfúzió	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Tecidos edíveis: 4 dias Leite: 60 horas

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI /INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Intervalo de Segurança (carne e leite)
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland, Trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork Irelanda	Synulox Lactating Cow Intramammary suspension.	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne e vísceras: 7 dias Leite: 60 horas Carne: 7 dias Leite (vacas com duas ordenhas diárias): 60 horas (ou seja, na 5ª ordenha) após o último tratamento. Onde forem seguidas outras rotinas de ordenha, o leite deve ser aproveitado para consumo humano apenas depois do mesmo período desde o último tratamento (por exemplo, em vacas com 3 ordenhas diárias, o leite deve ser aproveitado para consumo humano na 8ª ordenha). Em associação com SYNULOX RTU: Carne: 42 dias. Leite: 80 horas.

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI /INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Intervalo de Segurança (carne e leite)
Itália	PFIZER ITALIA Via Valbiondone 113 00188 Roma Itália	SYNULOX ENDOMAMMARIO	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne : 4 dias Leite : 108 horas
Letónia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido	Synulox LC Suspensija ievadišanai tesmenī laktējošām govīm	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne : 7 dias Leite (vacas com duas ordenhas diárias): 60 horas (ou seja, na 5ª ordenha) após o último tratamento. Onde forem seguidas outras rotinas de ordenha, o leite deve ser aproveitado para consumo humano apenas depois do mesmo período desde o último tratamento (por exemplo, em vacas com 3 ordenhas diárias, o leite deve ser aproveitado para consumo humano na 8ª ordenha). Em associação com SYNULOX RTU: Carne: 42 dias. Leite: 60 horas.

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI /INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Intervalo de Segurança (carne e leite)
Lituânia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	SYNULOX LC, intramaminé suspensija	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 7 dias Leite: 60 horas Em associação com SYNULOX RTU: Carne: 42 dias. Leite: 60 horas.
Noruega	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlândia	Synulox comp. vet	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	emulsão intramamária	Bovinos	Carne: 6 dias Leite: 5 dias
Polónia	Pfizer Trading Polska Sp. z o. o. ul. Rzymowskiego 34 02 – 697 Warszawa Polónia	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	suspensão intramamária	Bovinos	Carne e vísceras: 4 dias Leite: 60 horas
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park -Edifício 10 Porto Salvo 2470 Oeiras Portugal	SYNULOX LC suspensão intramamária para bovinos em lactação	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne e vísceras: 14 dias Leite: 2 dias

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI /INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Intervalo de Segurança (carne e leite)
Roménia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	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	suspensão intramamária	Bovinos	Carne e vísceras: 7 dias Leite: 60 horas Em associação com SYNULOX RTU: Carne: 42 dias. Leite: 14 dias.
Eslováquia	Pfizer Luxembourg SARL, o.z. Pfizer AH Pribinova 25 811 09 Bratislava Eslováquia	Synulox LC 260 mg intramammary suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 7 dias Leite: 84 horas (7 ordenhas)
Eslovénia	PFIZER Luxembourg SARL 51,Avenue J.F.Kennedy 1855 Luxemburgo	SYNULOX LC intramamarna suspenzija za krave v laktaciji	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne e vísceras: 7 dias Leite: 60 horas
Espanha	PFIZER, S.A. Avd. Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Espanha	SYNULOX LC	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 7 dias Leite: 60 horas ou 5 ordenhas

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI /INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Intervalo de Segurança (carne e leite)
Holanda	Pfizer Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holanda	Avuloxil	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne: 7 dias Leite: 4 dias
Reino Unido	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Synulox Lactating Cow Intramammary Suspension	Amoxicillin (as amoxicillin trihydrate) Clavulanic acid (as potassium clavulanate) Prednisolone	200 mg 50 mg 10 mg	suspensão intramamária	Bovinos	Carne : 7 dias Leite (vacas com duas ordenhas diárias): 60 horas (ou seja, na 5ª ordenha) após o último tratamento. Onde forem seguidas outras rotinas de ordenha, o leite deve ser aproveitado para consumo humano apenas depois do mesmo período desde o último tratamento (por exemplo, em vacas com 3 ordenhas diárias, o leite deve ser aproveitado para consumo humano na 8ª ordenha). Em associação com SYNULOX RTU: Carne: 42 dias. Leite: 60 horas.

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica do Synulox Lactating Cow e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

O Synulox Lactating Cow e nomes associados é um creme pálido/suspensão oleosa de tom bege escuro contendo amoxicilina, ácido clavulânico e prednisolona numa base concebida para uma dispersão rápida no leite. O medicamento apresenta-se em seringas intramamárias descartáveis contendo 200 mg de amoxicilina sob a forma de amoxicilina tri-hidrato, 50 mg de ácido clavulânico sob a forma de clavulanato de potássio e 10 mg de prednisolona em 3 g de suspensão.

O medicamento destina-se ao tratamento da mastite clínica bovina em vacas lactantes, incluindo casos de infecções associadas aos seguintes agentes patogénicos:

- Estafilococos (incluindo estirpes produtoras de β -lactamase);
- Estreptococos (incluindo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*);
- *Escherichia coli* (incluindo estirpes produtoras de β -lactamase).

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do Synulox Lactating Cow e nomes associados e às diferenças entre os Resumos das Características do Medicamento (RCM) referentes ao medicamento autorizados nos Estados-Membros, a questão foi remetida pela Bélgica e pela Dinamarca, a 26 de Março de 2010, para o CVMP nos termos do n.º 1 do artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE.

O motivo subjacente às decisões nacionais divergentes relativas à autorização dos medicamentos foi essencialmente a justificação da associação de amoxicilina/ácido clavulânico/prednisolona para o tratamento da mastite bovina.

Foi solicitado ao CVMP que abordasse os seguintes pontos específicos:

1. avaliar se a eficácia do Synulox Lactating Cow e nomes associados foi demonstrada para a mastite bovina em vacas lactantes,
2. no caso de confirmação da eficácia, avaliar se a eficácia da associação amoxicilina/ácido clavulânico/prednisolona é superior ao tratamento com amoxicilina/ácido clavulânico isoladamente,
3. determinar se a relação risco-benefício deste medicamento é positiva e, caso contrário, se as Autorizações de Introdução no Mercado devem ser (i) alteradas, (ii) revogadas ou (iii) suspensas com base nos fundamentos de segurança e eficácia.

As principais secções dos RCM existentes onde se verificavam divergências eram:

- Indicações,
- Posologia,
- Intervalos de segurança.

2. Discussão dos dados disponíveis

Eficácia contra os agentes patogénicos visados

A associação da amoxicilina e ácido clavulânico possui uma actividade antimicrobiana de largo espectro, incluindo organismos produtores de β -lactamase. De acordo com os dados farmacodinâmicos fornecidos, os agentes patogénicos reivindicados são sensíveis à associação ácido clavulânico/amoxicilina. Com base em dados passados e recentes, a incidência dos agentes patogénicos produtores de β -lactamase, ou seja, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* de casos de mastite bovina, pode ser considerada elevada em algumas regiões.

Procedeu-se à revisão das concentrações inibitórias mínimas (CIM) relativas a diversos agentes patogénicos da mastite de uma série de Estados-Membros da UE e, por conseguinte, de uma série de condições de exploração. Globalmente, a susceptibilidade *in vitro* da maioria dos agentes patogénicos da mastite é extremamente elevada. O ácido clavulânico constitui uma adição preciosa à amoxicilina para assegurar a eficácia contra os agentes patogénicos da mastite e causou uma redução substancial das CIM apenas da amoxicilina relativamente aos agentes patogénicos visados.

Estudos farmacocinéticos, realizados com o medicamento acabado, revelaram concentrações individuais de amoxicilina no leite superiores à CIM₉₀ (2 µg/ml) para o *Staphylococcus aureus* até 12 horas após a última perfusão. No caso da CIM₉₀ da *Escherichia coli* (16 µg/ml), os níveis individuais de amoxicilina no leite foram superiores à CIM₉₀ relativamente ao período que abrange as 2 primeiras perfusões. Após a terceira perfusão, a CIM₉₀ da *Escherichia coli* foi bem conseguida durante 10 horas e os níveis foram parcialmente aceitáveis às 12 horas. Ao fim de 24 horas, os níveis eram demasiado baixos em comparação com a CIM₉₀.

Foram apresentados dois ensaios clínicos no que respeita ao Synulox Lactating Cow e nomes associados:

- Comparou-se a eficácia do medicamento no tratamento da mastite clínica em vacas leiteiras lactantes com um outro medicamento veterinário autorizado no Reino Unido. O medicamento de comparação foi autorizado para indicações semelhantes (estafilococos, estreptococos, *Escherichia coli*) embora possua uma composição diferente (penetamato, diidroestreptomicina, framacetina e prednisolona) e um intervalo de administração diferente (24 horas para o medicamento de comparação, em vez das 12 horas para Synulox Lactating Cow). Não foi demonstrada a existência de qualquer diferença estatística a nível clínico e bacteriológico entre os dois medicamentos. O Synulox Lactating Cow foi não-inferior ao medicamento de comparação. Contudo, constatou-se que o efeito de autocura não foi considerado nos casos da *Escherichia coli*.
- Num outro estudo, comparou-se a eficácia do Synulox Lactating Cow para o tratamento da mastite clínica na vaca leiteira lactante com um outro medicamento veterinário autorizado em França. O medicamento de comparação tinha uma composição diferente (associação cloxacilina-ampicilina). O Synulox Lactating Cow foi não-inferior ao medicamento de comparação, a nível clínico e bacteriológico, em termos de eficácia contra o *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus agalactiae*, o *Streptococcus dysgalactiae*, o *Streptococcus uberis* e as bactérias Gram-negativas.

Foi demonstrada a eficácia do Synulox Lactating Cow contra os principais agentes patogénicos da mastite: estafilococos, estreptococos e *Escherichia coli*. Contudo, o efeito de autocura para as infecções pela *Escherichia coli* não foi considerado.

A revisão da literatura relativamente ao nível actual de resistência à amoxicilina/ácido clavulânico entre os agentes patogénicos da mastite clinicamente significativos indica que a resistência se mantém baixa.

A revisão global indica que, ao longo dos seis anos abrangidos pelos dados provenientes dos Países Baixos, não se obteve evidência de aumentos significativos e consistentes dos níveis de CIM da amoxicilina/ácido clavulânico e cefalosporinas.

Existe evidência reduzida de um aumento real da resistência à amoxicilina/ácido clavulânico entre a *E. coli* mastítica isolada numa série de países europeus. Os isolados identificados de estirpes portadoras de ESBL, sobretudo dos agentes patogénicos da mastite, não parecem estar a aumentar a uma velocidade que seja motivo de grande preocupação.

Quanto ao risco para a saúde pública, as bactérias gastrointestinais não são significativamente expostas ao antimicrobiano após esta administração intramamária e o leite é (quase sempre) pasteurizado antes do consumo pelo homem. Assim, o risco para a saúde humana que representam os potenciais agentes patogénicos resistentes após o tratamento intramamário é bastante mais reduzido do que aquele que adviria de uma utilização sistémica.

Não obstante as conclusões relativas à eficácia da prednisolona, a associação foi considerada eficaz contra os agentes patogénicos reivindicados. Quanto à eficácia contra a *Escherichia coli*, reconhece-se que o medicamento pode não estar indicado no caso de autocura.

Por conseguinte, o CVMP aceitou as seguintes indicações para o medicamento:

"Para utilização em casos clínicos de mastite, incluindo casos associados a infecções com os seguintes agentes patogénicos:

Estafilococos (incluindo estirpes produtoras de β -lactamase)

*Streptococos (incluindo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*)*

Escherichia coli (incluindo estirpes produtoras de β -lactamase)"

Como, de um modo geral, se recomenda o tratamento da mastite clínica num primeiro momento com um antimicrobiano de espectro estreito e, sempre que possível, após o diagnóstico bacteriológico, foi proposta a inclusão no RCM de recomendações sobre a utilização prudente.

Por conseguinte, o CVMP considerou que as recomendações para a utilização prudente incluídas no RCM, na secção 4.5 Precauções especiais de utilização, deveriam ser alteradas da seguinte forma:

"O medicamento deve ser utilizado apenas para o tratamento da mastite clínica. A utilização do medicamento deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, a nível da exploração) sobre a susceptibilidade das bactérias-alvo e deve ter em conta as políticas antimicrobianas oficiais e locais. De preferência, a administração do medicamento deve basear-se em testes de sensibilidade. Evitar a utilização do medicamento em efectivos de explorações nos quais não foram isoladas estirpes estafilocócicas produtoras de β -lactamase. Os veterinários devem esforçar-se por utilizar, se possível, antibióticos de espectro estreito. Devido ao potencial de resistência cruzada, a utilização inadequada do medicamento pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes aos antibióticos β -lactâmicos e diminuir a eficácia do tratamento com antibióticos β -lactâmicos."

Relativamente à possibilidade de terapêutica associada com o Synulox RTU, não foram fornecidos dados que fundamentem esta recomendação. Por conseguinte, o CVMP aceitou a proposta apresentada pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado no sentido de eliminar a referida recomendação da informação do medicamento.

Valor acrescentado da prednisolona na associação

O actual RCM indica que a prednisolona possui uma acção anti-inflamatória que ajuda a reduzir o inchaço e a inflamação potencialmente destrutivos associados à mastite, sem afectar a resposta dos leucócitos à infecção. Um estudo farmacocinético realizado demonstrou que a prednisolona não possui um tempo de permanência prolongado no leite/úbere (cerca de 8 a 10 horas após a perfusão, os níveis de prednisolona eram inferiores a 1 µg/ml).

Foram fornecidos estudos experimentais para fundamentar esta afirmação.

Num desafio com *Streptococcus uberis*, uma administração única do medicamento reduziu o inchaço do úbere 4 e 6 horas após o tratamento, mas não se observou uma acção significativa a nível da resposta celular.

A prednisolona administrada antes do desafio com a endotoxina de *Escherichia coli* pode reduzir o tamanho do quarto em alguns pontos temporais no espaço de 8 horas.

Num desafio com o *Staphylococcus aureus*, observou-se uma redução da induração do úbere e do inchaço e inflamação do úbere em alguns pontos temporais após a administração do medicamento. As contagens diferenciais médias dos leucócitos não foram significativamente diferentes em momentos de colheita de amostras no pós-tratamento, o que sugere que os níveis baixos da prednisolona não afectaram de forma marcada as contagens leucocitárias.

Apesar de estes estudos experimentais terem revelado um efeito positivo da prednisolona na inflamação do úbere em alguns pontos temporais após o tratamento, observaram-se deficiências estatísticas (números reduzidos de vacas incluídas, nenhuma análise estatística agrupada de conjuntos de dados) que fizeram com que não fosse possível extrair conclusões sobre a significância dos efeitos observados.

Com base nos dois ensaios clínicos acima descritos, não foi possível chegar a qualquer conclusão sobre o valor acrescentado da prednisolona, dado não existir qualquer comparação com um medicamento que incluísse amoxicilina/ácido clavulânico sem prednisolona.

Por conseguinte, apesar de a cura clínica e de a cura bacteriológica terem sido demonstradas para a formulação, considerou-se que os titulares da Autorização de Introdução no Mercado não tinham provado a eficácia da prednisolona na associação.

O benefício da prednisolona é considerado indirecto e prevê-se que seja a curto prazo. A administração intramamária da prednisolona não parece afectar as funções dos neutrófilos. Não se observaram efeitos moduladores imunitários da prednisolona.

A tolerância da formulação do medicamento foi aceitável.

Concluindo, os titulares da Autorização de Introdução no Mercado não conseguiram demonstrar a eficácia da prednisolona quando incluída na associação. Por conseguinte, continua a ser questionável o impacto clínico anti-inflamatório positivo da prednisolona. Contudo, a presença da prednisolona no medicamento não representa um risco para a saúde animal ou pública.

Consequentemente, o CVMP considerou que, dado que o valor acrescentado da prednisolona no medicamento não foi demonstrado, a seguinte declaração no RCM, na secção 5 - Propriedades farmacológicas, "A prednisolona é um glucocorticoide com propriedades anti-inflamatórias. Após a perfusão intramamária, a prednisolona pode causar uma redução dos sinais locais de inflamação (inchaço e tamanho subsequente do quarto infectado)", deverá ser substituída por "A prednisolona é um corticosteroide anti-inflamatório."

Harmonização da posologia

A posologia foi suportada pelos dois ensaios clínicos realizados no Reino Unido e na França (ver acima).

O conteúdo de uma seringa deve ser perfundido em cada quarto afectado através do canal do úbere, imediatamente após a extracção do leite, a intervalos de 12 horas, durante três extracções do leite consecutivas.

Contudo, reconhece-se que, em casos de infecções causadas pelo *Staphylococcus aureus*, pode ser necessário um regime mais longo de terapêutica antibacteriana.

Considerando que não foram fornecidos dados específicos do medicamento que fundamentem a eficácia de uma duração de tratamento alargada, foi incluída a seguinte recomendação no RCM, na secção 4.9 Posologia e via de administração:

"Em casos de infecções causadas pelo Staphylococcus aureus, pode ser necessário um regime mais longo de terapêutica antibacteriana. Por conseguinte, a duração global do tratamento deve ficar ao critério do veterinário, embora deva ser suficientemente longa para assegurar a resolução completa da infecção intramamária."

Uma duração mais longa do tratamento não terá impacto nos intervalos de segurança recomendados para a carne e o leite.

Harmonização dos intervalos de segurança

Carne e vísceras:

O intervalo de segurança foi suportado por um estudo de depleção dos resíduos no qual 20 vacas receberam uma perfusão de um injector de Synulox Lactating Cow por quarto, em todos os 4 quartos do úbere, a intervalos de 12 horas, após três extracções do leite consecutivas. Os animais foram abatidos 12, 24, 36, 48 e 72 horas após o último tratamento. As amostras de tecido foram analisadas para a amoxicilina, ácido clavulânico e prednisolona pelo método HPLC validado. Os resíduos de amoxicilina foram o factor limitador no fígado e nos rins. Apesar de ter sido possível derivar um intervalo de segurança de 3 dias do conjunto de dados, os titulares de Autorização de Introdução no Mercado recomendaram um intervalo de segurança de 7 dias. Um intervalo de segurança mais longo do que o necessário proporciona uma margem de segurança que cobre eventuais preocupações relacionadas com casos de duração prolongada do tratamento.

Leite:

O intervalo de segurança do leite foi suportado por dois estudos de depleção dos resíduos. No primeiro estudo realizado em 8 vacas leiteiras lactantes, a amoxicilina foi a substância activa limitadora a determinar o intervalo de segurança que, de acordo com estes dados, deve corresponder a 7 extracções do leite (84 horas).

No segundo estudo, 20 vacas leiteiras lactantes saudáveis foram tratadas por 3 vezes, pela via intramamária, com o medicamento de teste na dosagem de 1 seringa perfundida em cada quarto através do canal do úbere, imediatamente após a extracção do leite, durante 3 extracções do leite consecutivas. Foram colhidas amostras de leite em cada animal imediatamente antes da administração do medicamento de teste, depois para as seguintes 16 extracções do leite, com início 12 horas após o último tratamento. Foram realizadas determinações analíticas dos resíduos marcadores através de cromatografia líquida de alto desempenho. A amoxicilina foi a substância activa limitadora para

determinar o intervalo de segurança no leite. Os valores situaram-se abaixo dos limites máximos de resíduos a partir da 5.^a extracção do leite e a semi-vida foi considerada inferior a 12 horas.

Com a utilização do método mais conservador de cálculo do período de tempo até à concentração segura e incluindo a 5.^a extracção do leite nos cálculos, calculou-se um intervalo de segurança de 6,1 extracções do leite ou 73,4 horas, arredondado para 7 extracções do leite ou 84 horas.

Com base na pior das situações na qual todos os quartos foram tratados de acordo com a posologia recomendada, o intervalo de segurança de 84 horas ou 7 extracções do leite reivindicado pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi considerado aceitável. Dado que não se observou qualquer bio-acumulação no leite, uma duração mais longa do tratamento não teria qualquer impacto no intervalo de segurança.

Como conclusão, os dados de depleção dos resíduos suportam os intervalos de segurança de 84 horas para o leite e 7 dias para a carne e vísceras.

3. Avaliação risco-benefício

O Synulox Lactating Cow e nomes associados é um creme pálido/suspensão oleosa de tom bege escuro contendo amoxicilina, ácido clavulânico e prednisolona numa base concebida para uma dispersão rápida no leite. Apresenta-se em seringas intramamárias descartáveis contendo 200 mg de amoxicilina sob a forma de amoxicilina tri-hidrato, 50 mg de ácido clavulânico sob a forma de clavulanato de potássio e 10 mg de prednisolona em 3 g de suspensão.

O medicamento foi formulado para o tratamento da mastite clínica bovina em vacas lactantes.

O medicamento é eficaz relativamente às indicações reivindicadas, tratamento da mastite clínica bovina em vacas lactantes, incluindo casos de infecções associadas aos seguintes agentes patogénicos:

- Estafilococos (incluindo estirpes produtoras de β -lactamase)
- Estreptococos (incluindo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*)
- *Escherichia coli* (incluindo estirpes produtoras de β -lactamase)

Uma revisão da susceptibilidade dos agentes patogénicos da mastite à associação amoxicilina-ácido clavulânico indica que as principais causas bacterianas da mastite bovina continuam a ser susceptíveis à amoxicilina potenciada pelo clavulanato.

Quanto ao risco para a saúde pública, as bactérias gastrointestinais não são significativamente expostas ao antimicrobiano após esta administração intramamária e o leite é (quase sempre) pasteurizado antes do consumo pelo homem. Assim, o risco para a saúde humana que representam os potenciais agentes patogénicos resistentes após o tratamento intramamário é bastante mais reduzido do que aquele que adviria de uma utilização sistémica.

Relativamente ao risco da prednisolona, a tolerância da formulação do medicamento é aceitável. A administração intramamária da prednisolona não parece afectar as funções dos neutrófilos. Não se observaram efeitos moduladores imunitários da prednisolona.

Ainda que o valor clínico acrescentado da prednisolona no Synulox Lactating Cow continue a ser questionável, não foi identificado qualquer risco decorrente da sua utilização em ensaios clínicos e no âmbito da farmacovigilância.

Os intervalos de segurança de 84 horas para o leite e 7 dias para a carne e vísceras foram adequadamente justificados.

Foram aconselhadas recomendações adequadas para a utilização prudente do medicamento.

Dado que foi demonstrado que o medicamento é eficaz para a indicação reivindicada e que não foi identificado qualquer risco decorrente da sua utilização em ensaios clínicos e no âmbito da farmacovigilância, a relação risco-benefício é considerada positiva.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que:

- o CVMP teve em conta o âmbito principal da consulta relativamente à eficácia do medicamento para o tratamento da mastite bovina em vacas lactantes e o valor acrescentado da prednisolona no medicamento,
- o CVMP reviu o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado e teve em conta todos os dados globais submetidos,

o CVMP concluiu que a relação risco-benefício para este medicamento continua a ser positiva, sujeita às alterações recomendadas na informação do medicamento. Por conseguinte, o CVMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Synulox Lactating Cow e nomes associados (*ver Anexo I*).

Anexo III

Resumo das características do medicamento, Rotulagem e folheto informativo

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Nome do medicamento (para completar a nível nacional) suspensão intramamária para bovinos em lactação.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância(s) activa(s):

Cada seringa (3g) contém:

Amoxicilina trihidratada equivalente a amoxicilina	200 mg
Clavulanato de Potássio equivalente a Ácido Clavulânico	50 mg
Prednisolona	10 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão intramamária.

Suspensão oleosa de coloração amarela clara/brilhante.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Bovinos (vacas em lactação).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para o tratamento de mastites clínicas, incluindo casos associados a infecções com os seguintes agentes patogénicos:

Staphylococcus (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

Streptococcus (incluindo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*)

Escherichia coli (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

4.3 Contra-indicações

Não administrar a animais com hipersensibilidade conhecida aos antibióticos β -lactâmicos.

4.4 Advertências especiais

Não administrar em casos associados a *Pseudomonas*.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Desinfectar a extremidade do teto com um desinfectante apropriado antes do tratamento.

Recomendações para uma utilização correcta

O medicamento veterinário deve ser administrado exclusivamente para tratamento de mastites clínicas.

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada nas informações epidemiológicas locais (regionais, a nível da exploração) acerca da sensibilidade da bactéria alvo, devendo ser tidas em conta as políticas antimicrobianas oficiais e locais.

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada, preferencialmente, em testes de sensibilidade.

Evitar a administração do medicamento veterinário em explorações onde não foram isoladas estirpes de *Staphylococcus* produtoras de β -lactamases. O médico veterinário deve tentar administrar antibióticos de espectro reduzido, se possível.

A administração inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de resistências bacterianas aos antibióticos β -lactâmicos e pode diminuir a eficácia do tratamento com antibióticos β -lactâmicos, devido ao potencial de resistências cruzadas.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As penicilinas e cefalosporinas podem causar hipersensibilidade (alergia) após injeção, inalação, ingestão ou contacto com a pele. A hipersensibilidade às penicilinas poderá conduzir a reacções cruzadas com as cefalosporinas e vice-versa. Reacções alérgicas a este tipo de substâncias podem ocasionalmente ser graves.

Este medicamento veterinário não deve ser manipulado por pessoas sensíveis, ou que foram aconselhadas, por motivos de saúde, a não trabalhar com tais preparações.

A manipulação deste medicamento veterinário deve ser cuidadosa de forma a evitar a exposição, cumprindo todas as precauções recomendadas.

No caso de desenvolvimento de sintomas após manipulação e exposição, tal como “rash cutâneo”, procurar conselho médico. Edema da face, lábios, e olhos ou dificuldades respiratórias são os sintomas mais graves que requerem atenção médica urgente.

Lavar as mãos após a administração.

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Desconhecidas.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Não existem precauções especiais.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Desconhecidas.

4.9 Posologia e via de administração

Antes da administração, o teto deve ser limpo e desinfectado.

O conteúdo de uma seringa deve ser introduzido em cada quarto afectado via canal do teto, em três ordenhas consecutivas, imediatamente após a ordenha, com 12 horas de intervalo entre aplicações. Em casos de infecções provocadas por *Staphylococcus aureus*, pode ser necessário um tratamento antimicrobiano mais prolongado. Assim, a duração total do tratamento deve ser definida pelo médico veterinário, mas deve ser suficientemente prolongada para assegurar uma resolução completa da infecção intramamária.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Não são esperadas quaisquer reacções adversas resultantes de uma sobredosagem acidental.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: 7 dias

Leite: 84 horas. Em vacas com duas ordenhas diárias, o leite para consumo humano só deve ser aproveitado na 7^a ordenha após tratamento. Onde forem seguidas outras rotinas de ordenha, o leite deve ser aproveitado para consumo humano apenas depois do mesmo período desde o último tratamento (por exemplo, em vacas com 3 ordenhas diárias, o leite deve ser aproveitado para consumo humano na 11^a ordenha).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A amoxicilina é um antibiótico bactericida β -lactâmico de largo espectro. O ácido clavulânico inativa as β -lactamases. Esta combinação é eficaz contra organismos produtores de β -lactamases.

A prednisolona é um anti-inflamatório corticosteróide.

In vitro, a combinação de ácido clavulânico e amoxicilina é activa contra uma vasta gama de bactérias clinicamente importantes, incluindo os seguintes microrganismos frequentemente associados à mastite bovina:

Staphylococcus (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

Streptococcus (incluindo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*)

Arcanobacteria (incluindo *A. pyogenes*)

Escherichia coli (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Aluminossilicato sódico cálcio (seco)

Óleo mineral (Formula A)

Fórmula A:

Cera emulsificante

Parafina Branca Suave

Parafina Líquida Leve

6.2 Incompatibilidades

Desconhecidas.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar em local seco.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Seringas de polietileno de baixa densidade em caixas de 3, 12, 24, ou 300 seringas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Para completar a nível nacional

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Para completar a nível nacional

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Para completar a nível nacional

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Para completar a nível nacional

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Nome do medicamento (para completar a nível nacional) suspensão intramamária para bovinos em lactação.

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada seringa (3g) contém:

Substância(s) activa(s):

Amoxicilina trihidratada equivalente à amoxicilina	200 mg
Clavulanato de Potássio equivalente a Ácido Clavulânico	50 mg
Prednisolona	10 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão intramamária.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

3 seringas
12 seringas
24 seringas
300 seringas

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos (vacas em lactação).

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

O medicamento veterinário está indicado para o tratamento de mastites clínicas, incluindo casos associados a infecções com os seguintes agentes patogénicos:

Staphylococcus (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

Streptococcus (incluindo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*)

Escherichia coli (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração intramamária.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Carne e vísceras: 7 dias

Leite: 84 horas, ou seja, 7 ordenhas com 2 ordenhas por dia ou 11 ordenhas com 3 ordenhas por dia.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

O medicamento veterinário deve ser administrado exclusivamente para tratamento de mastites clínicas.

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada, preferencialmente, em testes de sensibilidade.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano} ou EXP. {mês/ano}

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar em local seco.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

USO VETERINÁRIO (fundo verde)

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Para completar a nível nacional

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Para completar a nível nacional

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

<Lote> {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa de Polietileno

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Nome do medicamento (para completar a nível nacional) suspensão intramamária para bovinos em lactação.

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Amoxicilina	200 mg
Ácido Clavulânico	50 mg
Prednisolona	10 mg

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

Uma dose (3 g)

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração intramamária

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:
Carne e vísceras: 7 dias
Leite: 48 horas

6. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

7. PRAZO DE VALIDADE

VAL ou EXP {MM/AAAA}

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso Veterinário.

FOLHETO INFORMATIVO

Nome do medicamento (para completar a nível nacional) suspensão intramamária para bovinos em lactação

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante :

Para completar a nível nacional

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Nome do medicamento (para completar a nível nacional) suspensão intramamária para bovinos em lactação.

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Substância(s) activa(s):

Cada seringa (3g) contém:

Amoxicilina (na forma de amoxicilina trihidratada)	200 mg
Ácido Clavulânico (na forma de clavulanato de Potássio)	50 mg
Prednisolona	10 mg

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Para o tratamento de mastites clínicas, incluindo casos associados a infecções com os seguintes agentes patogénicos:

Staphylococcus (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

Streptococcus (incluindo *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*)

Escherichia coli (incluindo estirpes produtoras de β -lactamases)

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar a animais com hipersensibilidade conhecida aos antibióticos β -lactâmicos.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Desconhecidas.

Caso detecte efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos (vacas em lactação).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

O conteúdo de uma seringa deve ser introduzido em cada quarto infectado via canal do teto, em três ordenhas consecutivas, imediatamente após a ordenha, com 12 horas de intervalo entre aplicações. Em casos de infecções provocadas por *Staphylococcus aureus*, pode ser necessário um tratamento antimicrobiano mais prolongado. Assim, a duração total do tratamento deve ser definida pelo médico veterinário, mas deve ser suficientemente prolongada para assegurar uma resolução completa da infecção intramamária.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Antes da administração, a extremidade do teto deve ser limpa e desinfectada.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 7 dias

Leite: 84 horas, ou seja, 7 ordenhas com 2 ordenhas por dia ou 11 ordenhas com 3 ordenhas por dia.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar em local seco.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de “VAL” ou “EXP”.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Recomendações para uma utilização correcta

O medicamento veterinário deve ser administrado exclusivamente para tratamento de mastites clínicas.

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada nas informações epidemiológicas locais (regionais, a nível da exploração) acerca da sensibilidade da bactéria alvo, devendo ser tidas em conta as políticas antimicrobianas oficiais e locais.

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada, preferencialmente, em testes de sensibilidade.

Evitar a administração do medicamento veterinário em explorações onde não foram isoladas estirpes de *Staphylococcus* produtoras de β -lactamases. O médico veterinário deve tentar administrar antibióticos de espectro reduzido, se possível.

A administração inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de resistências bacterianas aos antibióticos β -lactâmicos e pode diminuir a eficácia do tratamento com antibióticos β -lactâmicos, devido ao potencial de resistências cruzadas.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As penicilinas e cefalosporinas podem causar hipersensibilidade (alergia) após injeção, inalação, ingestão ou contacto com a pele. A hipersensibilidade às penicilinas poderá conduzir a reacções

cruzadas com as cefalosporinas e vice-versa. Reações alérgicas a este tipo de substâncias podem ser graves.

Este medicamento veterinário não deve ser manipulado por pessoas sensíveis, ou que foram aconselhadas, por motivos de saúde, a não trabalhar com tais preparações.

A manipulação deste medicamento veterinário deve ser cuidadosa de forma a evitar a exposição, cumprindo todas as precauções recomendadas.

No caso de desenvolvimento de sintomas após manipulação e exposição, tal como “rash cutâneo”, procurar conselho médico. Edema da face, lábios, e olhos ou dificuldades respiratórias são os sintomas mais graves que requerem atenção médica urgente.

Lavar as mãos após a administração.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Para completar a nível nacional

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para completar a nível nacional.