

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo e requerentes/titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

| Estado-Membro UE/EEE | Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI | Dosagem | Forma farmacêutica | Espécie-alvo |
|-----------------------------|---|---|------------|-----------------|---------------------------|---------------------|
| Bélgica | Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Bélgica | Captalin | Spiramycin | 1 000 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos |
| Bulgária | Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bulgária | Spirovet 600 000 IU/ml инжекционен развор за говеда и свине/ Spirovet 600 000IU/ml solution for injection for cattle and pigs | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| República Checa | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon França | SUANOVIL 20 injekční roztok | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| República Checa | Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne França | SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Estónia | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon França | Suanovil 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Estónia | Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne França | Spirovet | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |

| Estado-Membro UE/EEE | Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI | Dosagem | Forma farmacêutica | Espécie-alvo |
|-----------------------------|---|---|------------|-----------------|---------------------------|---------------------|
| França | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon França | Suanovil 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| França | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon França | Captalin | Spiramycin | 1 000 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos |
| França | Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne França | Spirovet | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| França | Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne França | Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Grécia | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon França | Suanovil 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Hungria | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon França | Suanovil 20% injekció | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Hungria | Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Hungria | Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |

| Estado-Membro UE/EEE | Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI | Dosagem | Forma farmacêutica | Espécie-alvo |
|-----------------------------|---|---|------------|-----------------|---------------------------|---------------------|
| Irlanda | Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne França | SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Itália | Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Itália | Captalin | Spiramycin | 1 000 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos |
| Itália | Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Itália | Spiramin | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Itália | Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Itália | Spiravet 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Letónia | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon França | Suanovil 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Lituânia | Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne França | SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |

| Estado-Membro UE/EEE | Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI | Dosagem | Forma farmacêutica | Espécie-alvo |
|-----------------------------|--|---|------------|----------------|---------------------------|---------------------|
| Portugal | Merial Portuguesa - Saúde Animal, LDA Av. Maria Lamas, lote 19 - BL. A Piso 2 Parque Industrial e Comercial Serra das Minas 2635-432 Rio de Mouro Portugal | Suanovil 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Portugal | Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ªA Miraflores 1495-131 Algés Portugal | SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Roménia | Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANÇA | Spirovet | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Roménia | Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon França | Suanovil 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Eslováquia | Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon França | Suanovil 20 injekčný roztok | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Eslovénia | Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne França | SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče | Spiramycin | 600000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |

| Estado-Membro UE/EEE | Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI | Dosagem | Forma farmacêutica | Espécie-alvo |
|-----------------------------|---|----------------------------|------------|----------------|---------------------------|---------------------|
| Espanha | Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Espanha | Suanovil 20 | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |
| Reino Unido | Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Reino Unido | Spirovet | Spiramycin | 600 000 IU/ml | Solução injetável | Bovinos Suínos |

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das Características dos Medicamentos, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

Resumo da avaliação científica do Suanovil 20 e nomes associados, Captalin e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos (ver Anexo I)

1. Introdução

Os medicamentos veterinários Suanovil 20 solução injetável e respetivo medicamento genérico Spirovet são soluções injetáveis que contêm 20 g de espiramicina por 100 ml, o que corresponde a 600 000 UI de espiramicina por ml.

Captalin solução injetável contém 31,25 g de espiramicina por 100 ml, o que corresponde a 1 000 000 UI de espiramicina por ml.

A espiramicina é um antibiótico do tipo macrólido com ação bacteriostática contra as bactérias do género *Mycoplasma*, Gram-negativas e Gram-positivas que causam infeções em bovinos e suínos.

O medicamento veterinário Suanovil 20 e nomes associados foram autorizados por vários Estados-Membros para uso em bovinos para o tratamento e a prevenção de infeções respiratórias e infeções gastrointestinais, mastite, metrite, onfalite e onfaloflebite, artrite e abscessos interdigitais numa dose de 30 000 UI/kg de peso corporal, uma ou duas vezes num intervalo de 24 horas para bovinos adultos, e a 75 000 UI/kg de peso corporal, uma ou duas vezes num intervalo de 24 horas para vitelos. Em suínos, os medicamentos foram autorizados para o tratamento de infeções respiratórias, tosse suína, rinite atrófica, infeções causadas por *Streptococcus spp.*, erisipelas, artrite, tratamento e prevenção de mastite, prevenção de infeções neonatais em leitões e gastroenterite infecciosa a 75 000 UI/kg de peso corporal, uma ou duas vezes num intervalo de 24 horas.

É de notar que o medicamento genérico, Spirovet, foi autorizado em vários Estados-Membros para uma lista restrita de indicações, apenas, por exemplo, em bovinos adultos para o tratamento de doenças respiratórias, mastite, metrite e necrobacilose interdigital numa dose de 30 000 UI/kg, uma ou duas vezes num intervalo de 24 horas. Em porcas, foi autorizado para o tratamento de mastite a 75 000 UI/kg, uma ou duas vezes num intervalo de 24 horas.

Captalin solução injetável foi autorizado por vários Estados-Membros para uso em bovinos para o tratamento de doenças respiratórias numa dose de 100 000 UI/kg de peso corporal duas vezes num intervalo de 48 horas, e para a metafilaxia de doenças respiratórias numa única dose de 100 000 UI/kg de peso corporal.

Devido a preocupações relacionadas com a eficácia, resistência antimicrobiana e intervalos de segurança, em 12 de setembro de 2012, a Alemanha apresentou à Agência uma notificação de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para Suanovil 20 e nomes associados, Captalin e nomes associados, e medicamentos genéricos dos mesmos. Solicitou-se ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) que emitisse o seu parecer sobre as indicações, regimes posológicos e intervalos de segurança em bovinos e suínos, de modo a garantir o tratamento eficaz e uma redução do risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana à espiramicina, tendo em conta os dados disponíveis, e também para harmonizar os intervalos de segurança em bovinos e suínos relativamente aos medicamentos em questão.

2. Discussão dos dados disponíveis

Questões de eficácia

Bovinos (vitelos)

Tratamento de infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* num regime posológico de 100 000 UI/kg de peso corporal, duas vezes num intervalo de 48 horas.

A indicação foi consubstanciada por dados de suscetibilidade *in vitro* para *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* e por dados farmacocinéticos da espiramicina nas espécies-alvo, com base nos quais foi realizada uma avaliação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) detalhada. Além disso, foram apresentados dados de eficácia clínica para suportar a indicação supraindicada.

Dados de suscetibilidade *in vitro* anteriores e mais recentes dos agentes patogénicos-alvo foram obtidos num amplo número de estirpes colhidas de bovinos em diversos Estados-Membros da UE. Ainda que os resultados de diferentes laboratórios só possam ser comparados com reserva devido aos diferentes métodos utilizados, as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de espiramicina para os agentes patogénicos relevantes do trato respiratório, como *Pasteurella* e *Mannheimia spp.*, distribuíram-se, de um modo geral, num padrão monomodal no lado direito da curva de distribuição da CIM, com valores CIM₉₀ correspondentes a cerca de 64 µg/ml para isolados de bovino, o que sugere uma suscetibilidade *in vitro* limitada destas bactérias à espiramicina.

As características farmacocinéticas obtidas em estudos específicos demonstraram que, no plasma, foram alcançados níveis de espiramicina relativamente baixos (C_{max}: 6-10 UI/ml, correspondentes a 2-3 µg/ml) com o regime de tratamento, ao passo que foram alcançados níveis de espiramicina substancialmente mais altos em lavagem broncoalveolar (4 a 5 vezes os níveis plasmáticos) e em tecido pulmonar (100 vezes os níveis plasmáticos). Os níveis pulmonares determinados após este regime de tratamento alcançaram um múltiplo dos níveis plasmáticos correspondentes a partir de 4 horas após a injeção, tendo persistido num nível alto durante 32 horas após uma única injeção. Foram determinadas concentrações de espiramicina especialmente altas em macrófagos pulmonares. Os níveis de espiramicina em tecidos e fluidos aumentaram ainda mais quando a espiramicina foi injetada uma segunda vez, decorridas 48 horas.

Com o uso dos dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos previamente referidos, realizou-se uma avaliação FC/FD detalhada, a qual se baseou em dois parâmetros: o T>CIM (período de tempo durante o qual a concentração excede a CIM), recomendado para os antibióticos dependentes do tempo, como os macrólidos, e a relação AUC/CIM (área sob a curva relativamente à CIM), a qual é recomendada para macrólidos específicos, como a azitromicina. No pior dos casos, foi proposta a relação AUC/CIM de 100-125 horas como alvo para a espiramicina.

Com a aplicação destes conceitos, concluiu-se que, com base em considerações FC/FD em bovinos, após 2 injeções a 100 000 UI/kg de peso corporal num intervalo de 48 horas, as concentrações de espiramicina nos pulmões, macrófagos e lavagem broncoalveolar alcançaram os agentes patogénicos respiratórios com CIM até 128 µg/ml. Pressupõe-se que, em comparação com os bovinos, o perfil farmacocinético da espiramicina em vitelos será semelhante ou mesmo mais favorável.

Para o tratamento de doenças respiratórias de bovinos, foram apresentados diversos estudos clínicos adequados de 1988 e 1989 utilizando o regime posológico de 100 000 UI/kg de peso corporal, uma ou duas vezes num intervalo de 48 horas. Nestes estudos, a eficácia da espiramicina foi comparada com controlos negativos ou com outros antibióticos aprovados para estas indicações (oxitetraciclina e tilosina). A espiramicina demonstrou ser mais eficaz e apresentar uma taxa de recidiva inferior, em comparação com os controlos positivos.

Vacas em lactação

Tratamento da mastite clínica aguda em vacas em lactação causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis a espiramicina num regime posológico de 30 000 UI/kg de peso corporal, duas vezes num intervalo de 24 horas.

A indicação foi consubstanciada por dados de suscetibilidade *in vitro* para estirpes de *Staphylococcus aureus* e por dados FC da espiramicina nas espécies-alvo, com base nos quais foi realizada uma avaliação FC/FD detalhada. Além disso, foram apresentados dados de eficácia clínica para suportar a indicação supraindicada.

Os dados de programas de monitorização de supervisão clínica (VetPath I: 1997-2004, VetPath III: 2007-2012) demonstraram que uma proporção substancial de estirpes de *S. aureus* de mastite bovina foi suscetível à espiramicina *in vitro*, com CIM₅₀ e CIM₉₀ de 4 µg/ml e 8 µg/ml, respetivamente. Observou-se uma população resistente limitada acima de 64 µg/ml. O padrão de distribuição da CIM não sofreu alterações marcadas nos últimos anos.

As propriedades farmacocinéticas da espiramicina na dose de 30 000 UI/kg de peso corporal foram examinadas num estudo. As características farmacocinéticas obtidas neste estudo demonstram que, no plasma, foram alcançados níveis de espiramicina relativamente baixos (C_{max}: 1,44 UI/ml correspondentes a 0,45 µg/ml) com o regime de tratamento, ao passo que foram alcançados níveis de espiramicina substancialmente mais altos no leite (50 vezes os níveis plasmáticos).

Com o uso dos dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos previamente referidos, realizou-se uma avaliação FC/FD detalhada, a qual se baseou em dois parâmetros: o T>CIM, recomendado para os antibióticos dependentes do tempo, como os macrólidos, e a relação AUC/CIM, a qual é recomendada para macrólidos específicos como a azitromicina.

Os dados clínicos sobre a mastite bovina consistiram essencialmente num estudo experimental da mastite por *S. aureus* utilizando uma estirpe de infeção com uma CIM da espiramicina de 4 µg/ml. Apesar das diversas limitações, sobretudo o número reduzido de animais e o curto período de observação (14 dias), o estudo foi considerado adequado para justificar a indicação «mastite aguda por *S. aureus*», considerando que os resultados no parâmetro de avaliação final primário (a cura bacteriológica foi atingida em 7 de um total de 8 vacas de teste, mas em nenhuma das 9 vacas de controlo) e em alguns dos parâmetro de avaliação final secundários (sobretudo a contagem de células somáticas) foram convincentes. Os dados não foram, porém, apropriados para suportar a mastite subclínica ou crónica ou a mastite causada por outras bactérias, como *S. uberis*.

Outras indicações em bovinos e todas as indicações em suínos

Os dados disponíveis são insuficientes ou inexistentes para todas as outras indicações e regimes de dosagem em bovinos (ou seja, metrite, infeções entéricas, onfalite, onfaloflebite, artrite, abscessos interdigitais) e todas as indicações em suínos.

Resistência antimicrobiana

Relativamente aos agentes patogénicos respiratórios de bovinos, como *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*, os valores de CIM *in vitro* de espiramicina são, geralmente, altos, mas o padrão de distribuição monomodal não aponta para uma fração resistente relevante. A comparação dos primeiros dados com os dados CIM mais recentemente determinados é, além disso, complicada pelos diferentes métodos de laboratório utilizados, bem como pelo facto de não existirem limites validados para o medicamento veterinário. Por conseguinte, no momento presente, o risco de desenvolvimento de resistência entre estas bactérias não pode ser totalmente avaliado.

Relativamente aos agentes patogénicos da mastite bovina, como *S. aureus* e *S. uberis*, já existe uma proporção de estirpes resistentes, conforme demonstrado pelos recentes programas de supervisão. Embora, no caso de *S. aureus*, esta fração tenha constituído menos de 10 % das estirpes examinadas, o padrão de distribuição trimodal da CIM obtido para *S. uberis* indicou que, além da fração suscetível, 10 % das estirpes examinadas apresentaram uma suscetibilidade intermédia e 20 % eram resistentes.

Intervalos de segurança

Suanovil 20

Na sequência da avaliação da eficácia, a dose recomendada para infeções respiratórias em bovinos é de 100 000 UI/kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 48 horas.

A dose recomendada para a mastite clínica aguda em vacas em lactação causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* suscetíveis a espiramicina é de 30 000 UI/kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 24 horas.

Em bovinos adultos, existiam estudos de depleção de resíduos realizados na dose de 100 000 UI/kg de peso corporal, por via intramuscular, num intervalo de 48 horas. A determinação dos intervalos de segurança baseou-se no estudo mais fiável e mais bem realizado. Empregando a análise estatística¹, a depleção de resíduos nos locais da injeção sugeriu um intervalo de segurança de 52 dias. Contudo, na medida em que a avaliação identificou algumas deficiências, como a ausência de amostras do local de injeção circundante em bovinos adultos, considerou-se necessário usar a abordagem alternativa¹ e adicionar um intervalo de segurança de 20 %. Assim, recomenda-se um intervalo de segurança de 62 dias para carne e vísceras. O volume máximo a ser injetado é de 20 ml por local de injeção, na medida em que este foi o volume máximo administrado no estudo de depleção de resíduos.

Com base num estudo de depleção de resíduos realizado de acordo com a diretriz² atual para a determinação dos intervalos de segurança para o leite, recomenda-se um intervalo de segurança de 27 extrações de leite (13,5 dias) para o leite. Este intervalo de segurança é válido para o Suanovil 20 administrado na dose de 30 000 UI/kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 24 horas.

Na medida em que não foi fornecido qualquer estudo de depleção de resíduos após a administração de 100 000 UI/kg por via intramuscular, duas vezes com 48 horas de intervalo, não se recomenda um intervalo de segurança para o leite no caso deste regime de dosagem. Por conseguinte, o Suanovil 20 não deve ser utilizado para o tratamento de infeções respiratórias em animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

Spirovet

Na sequência da avaliação da eficácia, a dose recomendada para infeções respiratórias em bovinos é de 100 000 UI/kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 48 horas.

A dose recomendada para a mastite clínica aguda em vacas em lactação causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* suscetíveis a espiramicina é de 30 000 UI/kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 24 horas.

Demonstrou-se que o Spirovet é bioequivalente ao Suanovil 20 e, por conseguinte, pode pressupor-se que o período de tempo necessário para os níveis de resíduos no local de injeção músculo, fígado, gordura, rim e leite é idêntico no caso dos dois medicamentos. Contudo, em consonância com a norma orientadora do CVMP relativamente à realização de estudos de bioequivalência em medicamentos

¹ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf

² CVMP note for guidance on the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf

veterinários (EMA/CVMP/016/00)³, são necessários dados específicos do medicamento para estabelecer o perfil de depleção de resíduos no local da injeção.

Foi realizado um estudo na dose recomendada de 100 000 UI/kg de peso corporal, duas vezes num intervalo de 48 horas, o qual demonstrou que os resíduos no local de injeção músculo continuavam a ser superiores ao limite máximo de resíduos para o músculo (200 µg/kg) no Dia 49 pós-tratamento. Empregando a análise estatística, o intervalo de segurança calculado para carne e vísceras de bovinos é de 75 dias. Este intervalo de segurança é válido após a administração de 100 000 UI/kg de peso corporal, duas vezes num intervalo de 48 horas. O volume máximo a ser injetado é de 15 ml por local de injeção, na medida em que este foi o volume máximo administrado no estudo de depleção de resíduos.

Não foram fornecidos dados da depleção de resíduos no leite após a administração do Spirovet na dose de 30 000 UI/por kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 24 horas. Contudo, na medida em que o Spirovet é bioequivalente ao Suanovil 20, recomenda-se o mesmo intervalo de segurança de 27 extrações de leite (13,5 dias). Este intervalo de segurança é válido para o Spirovet administrado na dose de 30 000 UI/por kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 24 horas.

Na medida em que não foi fornecido qualquer estudo de depleção de resíduos após a administração de 100 000 UI/kg por via intramuscular, duas vezes com 48 horas de intervalo, não se recomenda um intervalo de segurança para o leite no caso deste regime de dosagem. Por conseguinte, o Spirovet não deve ser utilizado para o tratamento de infeções respiratórias em animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

Captalin

A dose recomendada para infeções respiratórias em bovinos é de 100 000 UI/kg de peso corporal, por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 48 horas.

Um estudo realizado na dose recomendada demonstrou que os resíduos no local de injeção músculo foram inferiores ao limite máximo de resíduos (200 µg/kg) no Dia 52. Na medida em que o estudo tem falhas (ausência de dados para tecidos diferentes do local da injeção e, em algumas amostras, os níveis de resíduos no local de injeção circundante eram superiores aos observados no centro), considerou-se necessário usar a abordagem alternativa e adicionar um intervalo de segurança de 30 %, o que resultou num intervalo de segurança de 68 dias para carne e vísceras de bovinos. O volume máximo a ser injetado é de 15 ml por local de injeção, na medida em que este foi o volume máximo administrado no estudo de depleção de resíduos.

Não foi fornecido um estudo de depleção de resíduos no leite. Como tal, não se recomenda um intervalo de segurança para o leite. Por conseguinte, o Captalin não deve ser utilizado em animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

3. Avaliação benefício-risco

Globalmente, o perfil benefício-risco de todos os medicamentos em causa é considerado positivo, desde que o seu uso se limite ao tratamento das infeções respiratórias em bovinos causadas por estirpes suscetíveis de *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*, numa dose de 100 000 UI/kg administrada por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 48 horas.

³ CVMP guideline on the conduct of bioequivalence studies in veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/00) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf

O perfil benefício-risco de Suanovil 20 e Spirovet é considerado positivo, desde que o seu uso no tratamento da mastite se limite ao tratamento da mastite bovina aguda causada por estirpes de *S. aureus* suscetíveis, numa dose de 30 000 UI/kg administrada por via intramuscular, duas vezes num intervalo de 24 horas.

Os dados disponíveis são insuficientes ou inexistentes para todas as outras indicações e regimes de dosagem em bovinos (ou seja, metrite, infeções entéricas, onfalite, onfaloflebite, artrite, abscessos interdigitais) e todas as indicações em suínos. Por conseguinte, o perfil benefício-risco é considerado negativo para estas indicações em bovinos e todas as indicações em suínos. Consequentemente, estas indicações/regimes de dosagem em bovinos e na espécie-alvo suínos devem ser eliminados da Informação do Medicamento.

Os intervalos de segurança para carne de bovinos e leite devem ser alterados conforme proposto, para garantir a segurança do consumidor.

A qualidade, a segurança do animal-alvo, a segurança do utilizador e o risco ambiental não foram avaliados neste procedimento de consulta.

O perfil benefício-risco global dos medicamentos no âmbito deste procedimento foi considerado positivo, sujeito às alterações recomendadas na Informação do Medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características dos Medicamentos, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

Considerando que

- com base nos dados disponíveis, o CVMP concluiu que as indicações, conforme indicadas no Anexo III, foram justificadas,
- com base nos dados disponíveis, o CVMP concluiu que todas as outras indicações e regimes de dosagem em bovinos e todas as indicações em suínos devem ser eliminadas da Informação do Medicamento,
- com base nos dados de depleção de resíduos disponíveis em bovinos, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança devem ser alterados de modo a garantir a segurança do consumidor,
- o CVMP concluiu que o perfil benefício-risco global é positivo relativamente aos medicamentos veterinários (ver anexo I), sujeito a alterações na Informação do Medicamento,

o CVMP recomendou alterações das Autorizações de Introdução no Mercado do Suanovil 20 e nomes associados, Captalin e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, de forma a proceder às alterações nos Resumos das Características do Medicamento, na Rotulagem e nos Folhetos Informativos estabelecidas no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes dos Resumos das Características do Medicamento, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

A. Para Suanovil 20 e nomes associados indicados no Anexo I contendo 600 000 UI de espiramicina por ml

Eliminar espécie-alvo suínos e eventuais informações relacionadas com esta espécie da Informação do Medicamento.

Resumo das Características do Medicamento

4.1 Espécies-alvo

Bovinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infeções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.
Tratamento de mastite clínica aguda em vacas em lactação causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis a espiramicina.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Não administre mais de 20 ml por local de injeção.

O uso do medicamento deve basear-se em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal. Caso não seja possível, a terapêutica deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, nível de exploração) acerca da suscetibilidade das bactérias-alvo. O uso do medicamento em desacordo com as instruções fornecidas na Informação do Medicamento pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à espiramicina. Devem ter-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais quanto ao uso de antimicrobianos quando o medicamento é utilizado. A mastite causada por *S. aureus* deve ser tratada depois de se observarem sinais clínicos. Só devem ser tratados casos agudos de mastite causada por *S. aureus* com sinais clínicos observados durante menos de 24 h.

4.9 Posologia e via de administração

Via intramuscular.

O peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar uma subdosagem.

Mastite: 30 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 100 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 24 h.

Infeções do trato respiratório: 100 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 30 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 48 h.

Não administre mais de 20 ml por local de injeção. Caso isto signifique que a dose tem de ser dividida em duas injeções, estas devem ser administradas em lados contrários do pescoço. Se forem necessárias mais de duas injeções, deve ser mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre as injeções administradas no mesmo lado do pescoço.

No caso da segunda dose (após 24 h ou 48 h), deve ser seguida a mesma prática, garantindo que é mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre todas as injeções administradas enquanto parte do tratamento. Este procedimento é necessário para que os locais de injeção individuais sejam mantidos separados. A inobservância destas instruções pode resultar num nível de resíduos superior ao limite máximo de resíduos estabelecido de 200 µg/kg para músculo.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Mastite:

Carne e vísceras: 62 dias.

Leite: 13,5 dias.

Infeções do trato respiratório:

Carne e vísceras: 62 dias.

Leite: No caso do tratamento com a dose necessária para as doenças respiratórias, não é autorizada a administração do medicamento a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A espiramicina atua na síntese das proteínas bacterianas ao ligar-se às subunidades ribossômicas 50S, inibindo a etapa de translocação. A espiramicina tem capacidade para alcançar concentrações tecidulares de tal forma elevadas que consegue penetrar nas células para se ligar às subunidades ribossômicas 50S.

A espiramicina é um antimicrobiano com ação bacteriostática contra as bactérias do género *Mycoplasma*, Gram-negativas e Gram-positivas.

A espiramicina é ativa contra *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*. As seguintes Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) foram determinadas para a espiramicina em isolados europeus colhidos em animais doentes, entre 2007 e 2012:

| Espécies bacterianas | Origem | Número de estirpes | CIM de espiramicina (µg/ml) | | |
|-------------------------------|---------|--------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| | | | Intervalo | CIM ₅₀ | CIM ₉₀ |
| <i>Pasteurella multocida</i> | Bovinos | 129 | 1 - ≥512 | 16 | 32 |
| <i>Mannheimia haemolytica</i> | Bovinos | 149 | 4-512 | 64 | 128 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Bovinos | 211 | 1 - ≥64 | 4 | 8 |

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a injeção intramuscular, a espiramicina é rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas no prazo de 3 horas. A espiramicina é uma base fraca, não ionizada e lipossolúvel, que atravessa facilmente as membranas celulares por difusão passiva. A espiramicina liga-se de forma fraca às proteínas plasmáticas. A sua distribuição tecidular é extensiva, com uma concentração alta, sobretudo em secreções brônquicas, parênquima pulmonar, macrófagos alveolares, úberes e leite.

A espiramicina é metabolizada no fígado; o metabolito principal, a neoespiramicina, possui atividade antimicrobiana.

A espiramicina é eliminada essencialmente por excreção biliar.

Rotulagem:

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Mastite:

Carne e vísceras: 62 dias.

Leite: 13,5 dias.

Infeções do trato respiratório:

Carne e vísceras: 62 dias.

Leite: No caso do tratamento com a dose necessária para as doenças respiratórias, não é autorizada a administração do medicamento a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

Folheto informativo:

4. INDICAÇÕES

Tratamento de infeções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.
Tratamento de mastite clínica aguda em vacas em lactação causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis a espiramicina.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.

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

Via intramuscular.

O peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar uma subdosagem.

Mastite: 30 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 100 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 24 h.

Infeções do trato respiratório: 100 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 30 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 48 h.

Não administre mais de 20 ml por local de injeção. Caso isto signifique que a dose tem de ser dividida em duas injeções, estas devem ser administradas em lados contrários do pescoço. Se forem necessárias mais de duas injeções, deve ser mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre as injeções administradas no mesmo lado do pescoço.

No caso da segunda dose (após 24 h ou 48 h), deve ser seguida a mesma prática, garantindo que é mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre todas as injeções administradas enquanto parte do tratamento. Este procedimento é necessário para que os locais de injeção individuais sejam mantidos separados. A inobservância destas instruções pode resultar num nível de resíduos superior ao limite máximo de resíduos estabelecido de 200 µg/kg para músculo.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Mastite:

Carne e vísceras: 62 dias.

Leite: 13,5 dias.

Infeções do trato respiratório:

Carne e vísceras: 62 dias.

Leite: No caso do tratamento com a dose necessária para as doenças respiratórias, não é autorizada a administração do medicamento a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

12. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

Precauções especiais para utilização em animais:

Não administre mais de 20 ml por local de injeção.

O uso do medicamento deve basear-se em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal.

Caso não seja possível, a terapêutica deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, nível de exploração) acerca da suscetibilidade das bactérias-alvo. O uso do medicamento em desacordo com as instruções fornecidas na Informação do Medicamento pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à espiramicina. Devem ter-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais quanto ao uso de antimicrobianos quando o medicamento é utilizado.

A mastite causada por *S. aureus* deve ser tratada depois de se observarem sinais clínicos.

Só devem ser tratados casos agudos de mastite causada por *S. aureus* com sinais clínicos observados durante menos de 24 h.

B. Para Spirovet e nomes associados indicados no Anexo I contendo 600 000 UI de espiramicina por ml

Eliminar espécie-alvo suínos e eventuais informações relacionadas com esta espécie da Informação do Medicamento.

Resumo das Características do Medicamento

4.1 Espécies-alvo

Bovinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infeções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.
Tratamento de mastite clínica aguda em vacas em lactação causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis a espiramicina.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Não administre mais de 15 ml por local de injeção.

O uso do medicamento deve basear-se em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal. Caso não seja possível, a terapêutica deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, nível de exploração) acerca da suscetibilidade das bactérias-alvo. O uso do medicamento em desacordo com as instruções fornecidas na Informação do Medicamento pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à espiramicina. Devem ter-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais quanto ao uso de antimicrobianos quando o medicamento é utilizado. A mastite causada por *S. aureus* deve ser tratada depois de se observarem sinais clínicos. Só devem ser tratados casos agudos de mastite causada por *S. aureus* com sinais clínicos observados durante menos de 24 h.

4.9 Posologia e via de administração

Via intramuscular.

O peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar uma subdosagem. Mastite: 30 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 100 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 24 h.

Infeções do trato respiratório: 100 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 30 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 48 h.

Não administre mais de 15 ml por local de injeção.

Caso isto signifique que a dose tem de ser dividida em duas injeções, estas devem ser administradas em lados contrários do pescoço. Se forem necessárias mais de duas injeções, deve ser mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre as injeções administradas no mesmo lado do pescoço.

No caso da segunda dose (após 24 h ou 48 h), deve ser seguida a mesma prática, garantindo que é mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre todas as injeções administradas enquanto parte do tratamento. Este procedimento é necessário para que os locais de injeção individuais sejam mantidos separados. A inobservância destas instruções pode resultar num nível de resíduos superior ao limite máximo de resíduos estabelecido de 200 µg/kg para músculo.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Mastite:

Carne e vísceras: 75 dias.

Leite: 13,5 dias.

Infeções do trato respiratório:

Carne e vísceras: 75 dias.

Leite: No caso do tratamento com a dose necessária para as doenças respiratórias, não é autorizada a administração do medicamento a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A espiramicina atua na síntese das proteínas bacterianas ao ligar-se às subunidades ribossômicas 50S, inibindo a etapa de translocação. A espiramicina tem capacidade para alcançar concentrações tecidulares de tal forma elevadas que consegue penetrar nas células para se ligar às subunidades ribossômicas 50S.

A espiramicina é um antibiótico com ação bacteriostática contra as bactérias do género *Mycoplasma*, Gram-negativas e Gram-positivas.

A espiramicina é ativa contra *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*. As seguintes Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) foram determinadas para a espiramicina em isolados europeus colhidos em animais doentes, entre 2007 e 2012:

| Espécies bacterianas | Origem | Número de estirpes | CIM de espiramicina (µg/ml) | | |
|-------------------------------|---------|--------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| | | | Intervalo | CIM ₅₀ | CIM ₉₀ |
| <i>Pasteurella multocida</i> | Bovinos | 129 | 1 - ≥512 | 16 | 32 |
| <i>Mannheimia haemolytica</i> | Bovinos | 149 | 4-512 | 64 | 128 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Bovinos | 211 | 1 - ≥64 | 4 | 8 |

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a injeção intramuscular, a espiramicina é rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas no prazo de 3 horas. A espiramicina é uma base fraca, não ionizada e lipossolúvel, que atravessa facilmente as membranas celulares por difusão passiva. A espiramicina liga-se de forma fraca às proteínas plasmáticas. A sua distribuição tecidular é extensiva, com concentrações altas, sobretudo em secreções brônquicas, parênquima pulmonar, macrófagos alveolares, úberes e leite.

A espiramicina é metabolizada no fígado; o metabolito principal, a neoespiramicina, possui atividade antimicrobiana.

A espiramicina é eliminada essencialmente por excreção biliar.

Rotulagem:

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Mastite:

Carne e vísceras: 75 dias.

Leite: 13,5 dias.

Infeções do trato respiratório:

Carne e vísceras: 75 dias.

Leite: No caso do tratamento com a dose necessária para as doenças respiratórias, não é autorizada a administração do medicamento a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

Folheto informativo:

4. INDICAÇÕES

Tratamento de infeções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.
Tratamento de mastite clínica aguda em vacas em lactação causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis a espiramicina.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.

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

Via intramuscular.

O peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar uma subdosagem.

Mastite: 30 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 100 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 24 h.

Infeções do trato respiratório: 100 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 5 ml de medicamento por 30 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 48 h.

Não administre mais de 15 ml por local de injeção.

Caso isto signifique que a dose tem de ser dividida em duas injeções, estas devem ser administradas em lados contrários do pescoço. Se forem necessárias mais de duas injeções, deve ser mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre as injeções administradas no mesmo lado do pescoço.

No caso da segunda dose (após 24 h ou 48 h), deve ser seguida a mesma prática, garantindo que é mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre todas as injeções administradas enquanto parte do tratamento. Este procedimento é necessário para que os locais de injeção individuais sejam mantidos separados. A inobservância destas instruções pode resultar num nível de resíduos superior ao limite máximo de resíduos estabelecido de 200 µg/kg para músculo.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Mastite:

Carne e vísceras: 75 dias.

Leite: 13,5 dias.

Infeções do trato respiratório:

Carne e vísceras: 75 dias.

Leite: No caso do tratamento com a dose necessária para as doenças respiratórias, não é autorizada a administração do medicamento a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

12. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

Precauções especiais para utilização em animais:

Não administre mais de 15 ml por local de injeção.

O uso do medicamento deve basear-se em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal.

Caso não seja possível, a terapêutica deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, nível de exploração) acerca da suscetibilidade das bactérias-alvo. O uso do medicamento em desacordo com as instruções fornecidas na Informação do Medicamento pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à espiramicina. Devem ter-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais quanto ao uso de antimicrobianos quando o medicamento é utilizado.

A mastite causada por *S. aureus* deve ser tratada depois de se observarem sinais clínicos.

Só devem ser tratados casos agudos de mastite causada por *S. aureus* com sinais clínicos observados durante menos de 24 h.

C. Para Captalin e nomes associados indicados no Anexo I contendo 1 000 000 UI de espiramicina por ml

Resumo das Características do Medicamento

4.1 Espécies-alvo

Bovinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infeções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Não administre mais de 15 ml por local de injeção.

O uso do medicamento deve basear-se em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal. Caso não seja possível, a terapêutica deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, nível de exploração) acerca da suscetibilidade das bactérias-alvo. O uso do medicamento em desacordo com as instruções fornecidas na Informação do Medicamento pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à espiramicina. Devem ter-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais quanto ao uso de antimicrobianos quando o medicamento é utilizado.

4.9 Posologia e via de administração

Via intramuscular.

O peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar uma subdosagem. 100 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 1 ml de medicamento por 10 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 48 h.

Não administre mais de 15 ml por local de injeção. Caso isto signifique que a dose tem de ser dividida em duas injeções, estas devem ser administradas em lados contrários do pescoço. Se forem necessárias mais de duas injeções, deve ser mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre as injeções administradas no mesmo lado do pescoço.

Para a segunda dose (após 48 h), deve ser seguida a mesma prática, garantindo a manutenção de uma distância de pelo menos 15 cm entre todas as injeções administradas enquanto parte do tratamento. Este procedimento é necessário para que os locais de injeção individuais sejam mantidos separados. A inobservância destas instruções pode resultar num nível de resíduos superior ao limite máximo de resíduos estabelecido de 200 µg/kg para músculo.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: 68 dias.

Não é autorizada a administração a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A espiramicina atua na síntese das proteínas bacterianas ao ligar-se às subunidades ribossómicas 50S, inibindo a etapa de translocação. A espiramicina tem capacidade para alcançar concentrações

tecidulares de tal forma elevadas que consegue penetrar nas células para se ligar às subunidades ribossômicas 50S.

A espiramicina é um antimicrobiano com ação bacteriostática contra as bactérias do género *Mycoplasma*, Gram-negativas e Gram-positivas.

A espiramicina é ativa contra *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*,

As seguintes Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) foram determinadas para a espiramicina em isolados europeus colhidos em animais doentes, entre 2007 e 2012:

| Espécies bacterianas | Origem | Número de estirpes | CIM de espiramicina (µg/ml) | | |
|-------------------------------|---------|--------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| | | | Intervalo | CIM ₅₀ | CIM ₉₀ |
| <i>Pasteurella multocida</i> | Bovinos | 129 | 1 - ≥512 | 16 | 32 |
| <i>Mannheimia haemolytica</i> | Bovinos | 149 | 4-512 | 64 | 128 |

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a injeção intramuscular, a espiramicina é rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas no prazo de 3 horas. A espiramicina é uma base fraca, não ionizada e lipossolúvel, que atravessa facilmente as membranas celulares por difusão passiva. A espiramicina liga-se de forma fraca às proteínas plasmáticas. A sua distribuição tecidual é extensiva, com concentrações altas, sobretudo em secreções brônquicas, parênquima pulmonar, macrófagos alveolares, úberes e leite.

A espiramicina é metabolizada no fígado; o metabolito principal, a neoespiramicina, possui atividade antimicrobiana.

A espiramicina é eliminada essencialmente por excreção biliar.

Rotulagem:

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 68 dias.

Não é autorizada a administração a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

Folheto informativo:

4. INDICAÇÕES

Tratamento de infeções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.

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

Via intramuscular.

O peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar uma subdosagem. 100 000 UI de espiramicina por kg de peso corporal (ou seja, 1 ml de medicamento por 10 kg de peso corporal), duas vezes num intervalo de 48 h.

Não administre mais de 15 ml por local de injeção.

Caso isto signifique que a dose tem de ser dividida em duas injeções, estas devem ser administradas em lados contrários do pescoço. Se forem necessárias mais de duas injeções, deve ser mantida uma distância de pelo menos 15 cm entre as injeções administradas no mesmo lado do pescoço.

Para a segunda dose (após 48 h), deve ser seguida a mesma prática, garantindo a manutenção de uma distância de pelo menos 15 cm entre todas as injeções administradas enquanto parte do tratamento. Este procedimento é necessário para que os locais de injeção individuais sejam mantidos separados. A inobservância destas instruções pode resultar num nível de resíduos superior ao limite máximo de resíduos estabelecido de 200 µg/kg para músculo.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 68 dias.

Não é autorizada a administração a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.

12. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

Precauções especiais para utilização em animais:

Não administre mais de 15 ml por local de injeção.

O uso do medicamento deve basear-se em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal. Caso não seja possível, a terapêutica deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, nível de exploração) acerca da suscetibilidade das bactérias-alvo. O uso do medicamento em desacordo com as instruções fornecidas na Informação do Medicamento pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à espiramicina. Devem ter-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais quanto ao uso de antimicrobianos quando o medicamento é utilizado.