

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

MASTO-SAN pomada intramamária para bovinos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada injetor intramamário de 7,5 g contém:

Substância Activa:

Cloxacilina Benzatina	0,500 g
Sulfato de colistina	500.000 UI

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada intramamária.

Pomada homogénea de cor branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Bovinos

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Prevenção e tratamento das mamites associadas a bactérias sensíveis à cloxacilina e à colistina, em vacas, na época seca (fora da lactação).

4.3 Contra-indicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a algum dos excipientes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não utilizar em vacas em período de lactação.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve fazer-se até 4 semanas antes da data prevista para o parto.

Sempre que possível, o medicamento veterinário só deve ser administrado com base em testes de sensibilidade. Devem ter-se em consideração as medidas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais quando o medicamento veterinário é administrado.

O animal deve ser adequadamente imobilizado. Os tetos devem ser limpos e desinfetados..

A utilização inapropriada deste medicamento veterinário pode provocar o aumento da prevalência de resistência bacteriana à cloxacilina e, devido ao potencial para resistências cruzadas, pode provocar a diminuição de efectividade do tratamento com cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Lavar bem as mãos antes e depois da administração do medicamento veterinário.

Deve ser usado equipamento de protecção individual constituído por luvas protetoras durante a utilização do medicamento veterinário.

1. As penicilinas e as cefalosporinas podem causar hipersensibilidade (alergia) após injeção, inalação, ingestão ou contacto com a pele. A hipersensibilidade às penicilinas pode causar sensibilidade cruzada com as cefalosporinas e vice-versa. As reacções alérgicas a estas substâncias podem ocasionalmente ser graves.
2. Não manusear este medicamento veterinário quando é conhecida uma sensibilização às penicilinas ou cefalosporinas ou quando foi avisado para não manusear este tipo de preparações.
3. Manusear este medicamento veterinário com muito cuidado para evitar a exposição, tomando todas as precauções recomendadas.
4. Se, após a exposição, desenvolver sintomas como, por exemplo, uma erupção cutânea, deve consultar um médico e mostrar-lhe esta advertência. Edema da face, lábios ou olhos ou dificuldade em respirar são sintomas mais graves e exigem atenção médica urgente.
5. Lavar as mãos após a administração.

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Não são conhecidos.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados).

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

Só deve ser utilizado fora da época de lactação.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Antagonismo moderado com sulfamidas e alguns antibióticos, nomeadamente, penicilinas, tetraciclina, cloranfenicol e eritromicina.

4.9 Posologia e via de administração

Administração por via intramamária.

Vacas - Introduzir o conteúdo de um injetor pelo canal do teto em cada um dos quartos, após a última ordenha, massajando de baixo para cima de forma a espalhar bem, internamente pelo úbere. Não deve voltar a ordenhar-se o animal.

O tratamento deve ter a duração de 3 a 5 dias consecutivos, dependendo da situação clínica.

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

Nas doses e condições de aplicação não são de prever situações de sobredosagem.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: 28 dias.

Leite: 28 dias

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: cloxacilina, combinações com outros antibacterianos.

Código ATCVet: QJ51RC26

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O medicamento veterinário é constituído pela associação de dois antibióticos de ação bactericida, a cloxacilina benzatina e a colistina, incorporados num veículo especialmente preparado para prolongar a sua libertação dentro do úbere (o monoestearato de alumínio).

Cloxacilina

A cloxacilina é uma penicilina semi-sintética de espectro de ação reduzido e resistente às betalactamases, face às quais apresenta estabilidade.

Tal como os antibióticos betalactâmicos, a cloxacilina previne a síntese da parede celular bacteriana ao interferir com a formação da parede da célula bacteriana, inibindo a fase final da síntese dos peptidoglicanos. Inibe a atividade da enzima transpeptidase e outras enzimas com atividade nos peptidoglicanos, as proteínas de ligação às penicilinas (PBPs) (transpeptidases, carboxipeptidases). As PBPs catalisam a ligação cruzada das unidades do polímero glicopeptídico que formam a parede celular. Estas substâncias antimicrobianas exercem a sua

ação bactericida, mas causam somente a lise em células que estão a sintetizar ativamente a parede celular. O efeito bactericida em bactérias gram-negativas resulta da lise celular osmoticamente induzida, das células enfraquecidas pela perda da sua camada de peptidoglicano, pese embora o mecanismo exato seja ainda desconhecido.

Os antibióticos betalactâmicos são tempo-dependentes no seu modo de ação, sendo que são lentamente bactericidas e o tempo em que as concentrações séricas excedem a CMI ($T > CMI$) é importante para o sucesso clínico. A atividade bactericida começa após um período de latência (fase “lag”). Para as bactérias gram-positivas, todos os antibióticos betalactâmicos exibem um efeito pós-antibiótico (EPA) *in vitro*.

A cloxacilina é o agente de escolha para a maioria das afeções estafilocócicas, incluindo os estafilococos resistentes à penicilina ou sensíveis à penicilina, sendo no entanto menos ativo do que a penicilina G contra outros microrganismos sensíveis à penicilina, incluindo os estafilococos não produtores de penicilase. A cloxacilina é eficaz contra a maioria dos estreptococos das mastites (*Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* e *S. uberis*) mas é menos ativa do que a penicilina. Contudo, a cloxacilina alcança níveis no sangue e no leite adequados para fazer face a estes organismos. A cloxacilina não tem atividade contra o *Streptococcus faecalis* ou contra os bacilos Gram negativos. A maioria das bactérias gram-negativas exhibe níveis reduzidos de enzimas betalactamases, mediadas cromossomicamente, espécie-específicas, no interior do espaço periplasmático, e que, por vezes, contribuem para a resistência.

A sensibilidade *in vitro* à cloxacilina foi determinada, no período entre 2009 e 2011, em bactérias patogénicas provenientes de mastites bovinas de animais doentes, nomeadamente, 48 isolados de estirpes de *Streptococcus uberis*, 23 isolados de estirpes de *Streptococcus dysgalactiae* e 42 isolados de estirpes de *Staphylococcus aureus*, com origem em diferentes países europeus.

Neste estudo, os *breakpoints* da CMI de Oxacilina face a *S. aureus* foram utilizados para determinar a susceptibilidade à Cloxacilina: Suscetível $\leq 2 \mu\text{g/ml}$; Resistente $\geq 4 \mu\text{g/ml}$. Os valores CMI variaram entre: *Streptococcus uberis*, 0,125 - 2 $\mu\text{g/ml}$; *Streptococcus dysgalactiae*, 0,0625 - 8 $\mu\text{g/ml}$; e *Staphylococcus aureus*, 0,125 - 16 $\mu\text{g/ml}$; tendo sido obtido o valor de 0,2 $\mu\text{g/ml}$ e 1,6 $\mu\text{g/ml}$ para a CMI₅₀ e CMI₉₀, respetivamente.

Três fatores independentes determinam a suscetibilidade bacteriana aos antibióticos betalactâmicos: 1) produção de betalactamases, 2) diminuição da permeabilidade através da membrana celular exterior para alcançar as enzimas da parede celular, e 3) resistência no sítio alvo (PBP) de ligação dos antibióticos betalactâmicos.

A maioria dos fenómenos de resistência resulta da produção das enzimas betalactamases. Os genes que codificam para as betalactamases podem ocorrer por mutações cromossómicas ou serem transferidos através de elementos genéticos.

Colistina

A Colistina, também designada por Polimixina-E, é um antibiótico polipeptídico pertencente à classe das polimixinas.

As polimixinas são agentes tensioativos catiónicos básicos que interagem fortemente com os lipopolissacarídeos aniónicos da membrana externa das bactérias gram-negativas, levando à deslocação dos iões de cálcio (Ca^{2+}) e magnésio (Mg^{2+}) - esta ligação é competitiva com o cálcio e magnésio. Penetram a membrana celular e depois causam a desorganização da sua estrutura mediante uma ação tipo detergente. Esta ação conduz subsequentemente a alterações na permeabilidade dentro da célula que resultam em morte celular, pelo que as polimixinas

apresentam um modo de ação bactericida. As polimixinas desorganizam a membrana externa das bactérias gram-negativas mediante ligação ao lipopolissacarídeo (LPS, endotoxina), através da sua interação direta com a região aniónica do lípido A. Esta ação neutraliza a capacidade de endotoxina do LPS. A Colistina apresenta uma potente atividade anti-endotoxina.

As polimixinas apresentam uma atividade bactericida potente, concentração-dependente, que parece estar relacionada com a razão entre a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo e a CMI (AUC:CMI), face a bactérias gram-negativas multirresistentes. Exibem um efeito pós-antibiótico.

A Colistina exerce uma ação bactericida nas estirpes das bactérias suscetíveis, através da rutura da membrana citoplasmática da bactéria, levando a uma alteração da permeabilidade da célula e depois a uma perda dos materiais intracelulares.

A Colistina é efetiva principalmente contra bactérias Gram negativas, em particular as Enterobacteriaceae.

A Colistina praticamente não possui actividade contra bactérias Gram positivas e fungos.

A Colistina actua eficazmente sobre *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* e *Klebsiella*, espécies que têm envolvimento nas mastites.

As bactérias Gram positivas são naturalmente resistentes à Colistina, tal como o são certas espécies de bactérias Gram negativas tais como *Proteus* e *Serratia*. Contudo, a resistência adquirida das bactérias entéricas Gram negativas à Colistina é rara e explica-se por uma mutação de uma única etapa.

A sensibilidade *in vitro* à colistina foi determinada, no período entre 2009 e 2011, em 63 isolados de estirpes de *Escherichia coli* provenientes de mastites bovinas, provenientes de animais doentes com origem em diferentes países europeus (28 estirpes da Alemanha, 20 estirpes do Reino Unido, 8 estirpes de Espanha, 5 estirpes da República Checa e 2 estirpes de França). Neste estudo, os *breakpoints* da CMI da Colistina face a *P. aeruginosa* foram utilizados para determinar a susceptibilidade de *E. coli*: Susceptível ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. Os valores CMI variaram entre 0,125 - 0,5 $\mu\text{g/ml}$ tendo sido obtido o valor de 0,2 $\mu\text{g/ml}$ para a CMI₅₀ e CMI₉₀.

O mecanismo de resistência às polimixinas permanece mal compreendido. A resistência às polimixinas em bactérias gram-negativas pode dever-se a fenómenos de adaptação ou mutação, que conduzem a alterações da constituição da membrana externa da bactéria, nomeadamente, perda de LPS, redução de proteínas específicas da membrana externa, redução do conteúdo em iões de Ca^{2+} e Mg^{2+} , e alterações lipídicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A cloxacilina pode ser usada de duas formas para o tratamento de mastite: como cloxacilina sódica para o tratamento de mastite durante a lactação e como sal de benzatina para o tratamento e prevenção de infeções durante o período seco.

A benzatina tem uma ação prolongada particularmente quando introduzida no úbere por via do canal do teto. Está provado que três semanas depois da sua aplicação, alguns quartos apresentam ainda valores superiores à CMI.

Quando sais insolúveis de cloxacilina (e.g. benzatina) são formulados com um agente adsorvente como o monoestearato de alumínio em base oleosa, a atividade do antibiótico na secreção do úbere seco pode ser retida durante semanas.

Durante os primeiros 7 a 10 dias após a administração do medicamento veterinário, a taxa de desaparecimento, e consequentemente, a quantidade absorvida pelo úbere, é muito elevada. Foi registada uma ligação de 90% da colistina aos tecidos mamários e uma ligação superior a 50 % da cloxacilina e colistina às secreções mamárias.

Persistência da Colistina e da Cloxacilina benzatina nas secreções das vacas não lactantes após o tratamento com formulações para vacas em período de secagem:

Antibiótico	Taxa de absorção relativa	Ligação dos antibióticos a		Dose / quarto	T1/2 (dias)	Duração da concentração efetiva (dias)
		Secreção do úbere seco (%)	Homogenados do tecido do úbere (%)			
Benzatina Cloxacilina	Moderada	80	< 25	500 mg	8.0	15-25
Colistina	Pobre	60	95	200 mg	7.1	5-25

A duração da concentração efetiva no úbere para as formulações de vaca seca que contém cloxacilina benzatina ou colistina foi calculado para variar entre 5 e 25 dias.

A elevada taxa de ligação da colistina (95%) aos homogenados do tecido do úbere explica a prolongada excreção do antibiótico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Monoestearato de Alumínio
Parafina Líquida Leve
Vaselina Branca

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não pode ser misturado com outros medicamentos veterinários.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 24 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Natureza do acondicionamento primário:

Um injetor intramamário de 7,5 g é composto por três partes:

- Cilindro de polietileno de baixa densidade linear,
- Êmbolo de polietileno de baixa densidade linear
- Tampa de polietileno de baixa densidade linear.

Os injectores intramamários são depois inseridos num blister de PVC revestido com folha de alumínio laminado.

Dimensão das embalagens:

Caixa com 1 blister de 4 seringas.

Caixa com 5 blisters de 4 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

Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda.

Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA

Miraflores- 1495-131 Algés - Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1146/01/17NFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

6 de Dezembro de 1985

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Novembro 2017

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Caixa com 1 blister de 4 seringas.
Caixa 5 blisters de 4 seringas.

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

MASTO-SAN pomada intramamária para bovinos

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada injectador intramamário de 7,5 g contém: 0,500 g cloxacilina benzatina e 500.000 UI sulfato de colistina

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada intramamária

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

Caixa com 1 blister de 4 seringas.
Caixa 5 blisters de 4 seringas

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Prevenção e tratamento das mamites associadas a bactérias sensíveis à cloxacilina e à colistina, em vacas, , na época seca (fora da lactação).

7. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a algum dos excipientes.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Não são conhecidos.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados).

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

9. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração por via intramamária.

Vacas - Introduzir o conteúdo de um injector pelo canal do teto em cada um dos quartos, após a última ordenha, massajando de baixo para cima de forma a espalhar bem, internamente pelo úbere. Não deve voltar a ordenhar-se o animal.

O tratamento deve ter a duração de 3 a 5 dias consecutivos, dependendo da situação clínica.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 28 dias.

Leite: 28 dias

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve fazer-se até 4 semanas antes da data prevista para o parto.

Sempre que possível, o medicamento veterinário só deve ser administrado com base em testes de sensibilidade. Devem ter-se em consideração as medidas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais quando o medicamento veterinário é administrado.

O animal deve ser adequadamente imobilizado. Os tetos devem ser limpos e desinfetados..

A utilização inapropriada deste medicamento veterinário pode provocar o aumento da prevalência de resistência bacteriana à cloxacilina e, devido ao potencial para resistências

cruzadas, pode provocar a diminuição de efectividade do tratamento com cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Lavar bem as mãos antes e depois da administração do medicamento veterinário.

Deve ser usado equipamento de proteção individual constituído por luvas protetoras durante a utilização do medicamento veterinário.

6. As penicilinas e as cefalosporinas podem causar hipersensibilidade (alergia) após injeção, inalação, ingestão ou contacto com a pele. A hipersensibilidade às penicilinas pode causar sensibilidade cruzada com as cefalosporinas e vice-versa. As reações alérgicas a estas substâncias podem ocasionalmente ser graves.
7. Não manusear este medicamento veterinário quando é conhecida uma sensibilização às penicilinas ou cefalosporinas ou quando foi avisado para não manusear este tipo de preparações.
8. Manusear este medicamento veterinário com muito cuidado para evitar a exposição, tomando todas as precauções recomendadas.
9. Se, após a exposição, desenvolver sintomas como, por exemplo, uma erupção cutânea, deve consultar um médico e mostrar-lhe esta advertência. Edema da face, lábios ou olhos ou dificuldade em respirar são sintomas mais graves e exigem atenção médica urgente.
10. Lavar as mãos após a administração.

Utilização durante a gestação e lactação

Só deve ser utilizado fora da época de lactação.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Nas doses e condições de aplicação não são de prever situações de sobredosagem.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não pode ser misturado com outros medicamentos veterinários.

Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Antagonismo moderado com sulfamidas e alguns antibióticos, nomeadamente, penicilinas, tetraciclina, cloranfenicol e eritromicina.

12. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

13. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

14. 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.

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

Uso Veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Titular da autorização de introdução no mercado:

Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda.
Rua Doutor António Loureiro Borges, nº 9/9A, 9ºA
Miraflores- 1495-131 Algés
Portugal

Fabricante responsável pela libertação de lote:

Laboratórios SYVA, S.A.U.
Avenida Párroco Pablo Díez, 49-47 24010 León
Espanha

17. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AIM nº: 1146/01/17NFVPT

18. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot. {número}

19. OUTRAS INFORMAÇÕES

Data da última aprovação do folheto informativo: Novembro 2017

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

MASTO-SAN pomada intramamária para bovinos

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

Cada injecteur intramamário de 7,5 g contém: 0,500 g cloxacilina benzatina e 500.000 UI sulfato de colistina

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramamária

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 28 dias.

Leite: 28 dias

6. NÚMERO DO LOTE

Lot

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.