

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Draxxin 100 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e ovinos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

### Substância ativa:

Tulatromicina 100 mg

### Excipientes:

| Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes | Composição quantitativa, se esta informação for essencial para a administração adequada do medicamento veterinário |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monotioglicerol                                             | 5 mg                                                                                                               |
| Propilenoglicol                                             |                                                                                                                    |
| Ácido cítrico                                               |                                                                                                                    |
| Ácido clorídrico                                            |                                                                                                                    |
| Hidróxido de sódio                                          |                                                                                                                    |
| Água para injetáveis                                        |                                                                                                                    |

Solução transparente a ligeiramente amarelada.

## 3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

### 3.1 Espécies-alvo

Bovinos, suínos e ovinos.

### 3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

#### Bovinos:

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos bovinos (DRB) associada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes do medicamento veterinário ser usado.

Tratamento da queratoconjuntivite infecciosa bovina (IBK), causada por *Moraxella bovis*.

#### Suínos:

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos (DRS) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes do medicamento veterinário ser usado. O medicamento veterinário só deve ser administrado se for previsível que os suínos desenvolvam a doença num período de 2-3 dias.

#### Ovinos:

Tratamento dos estadios iniciais da pododermatite infecciosa (peeira) associada a *Dichelobacter nodosus* virulento, que requeira tratamento sistémico.

### **3.3 Contraindicações**

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos macrólidos ou a algum dos excipientes.

### **3.4 Advertências especiais**

Foi demonstrada resistência cruzada entre a tulatromicina e outros macrólidos no(s) patógeno(s) alvo. A administração do medicamento veterinário deve ser cuidadosamente avaliada quando os testes de suscetibilidade mostram resistência à tulatromicina porque a sua eficácia pode estar reduzida. Não administrar simultaneamente com antimicrobianos que possuam um mecanismo de ação semelhante, tais como outros macrólidos ou lincosamidas.

#### Ovinos:

A eficácia do tratamento antimicrobiano da peeira pode ser reduzida por outros fatores, tais como condições de humidade ambiental ou manejo inadequado na exploração. O tratamento da peeira deve, desta forma, ser realizado em conjunto com outras medidas de manejo do rebanho, como por exemplo, providenciando um ambiente seco.

O tratamento antibiótico da peeira benigna não é considerado apropriado. A tulatromicina demonstrou eficácia limitada em ovinos com sinais clínicos severos ou peeira crónica, pelo que deve ser administrado apenas numa fase inicial da doença.

### **3.5 Precauções especiais de utilização**

#### Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e em testes de suscetibilidade do(s) patógeno(s) alvo. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível da exploração, ou a nível local/regional.

A administração do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas oficiais, nacionais e regionais relativas à utilização de agentes antimicrobianos.

Um antibiótico com menor risco de seleção de resistência antimicrobiana (categoria AMEG mais baixa) deve ser utilizado para tratamento de primeira linha quando os testes de suscetibilidade sugerirem a provável eficácia desta abordagem.

No caso de ocorrer uma reação de hipersensibilidade deve ser administrado imediatamente tratamento adequado.

#### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

A tulatromicina é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tulatromicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele que resulte, por exemplo, na vermelhidão da pele (eritema) e/ou dermatite. Em caso de exposição acidental da pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Lavar as mãos depois de administrar.

Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade após exposição acidental (reconhecida, por

exemplo, por prurido, dificuldade em respirar, urticária, tumefação da face, náuseas, vômitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Precauções especiais para a proteção do ambiente:

Não aplicável.

### 3.6 Eventos adversos

Bovinos:

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muito frequentes<br>(>1 animal / 10 animais tratados) | Tumefação no local de injeção <sup>1</sup> , Fibrose no local de injeção <sup>1</sup> , Hemorragia no local de injeção <sup>1</sup> , Edema no local de injeção <sup>1</sup> , Reação no local de injeção <sup>2</sup> , Dor no local de injeção <sup>3</sup> |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> Pode persistir por aproximadamente 30 dias após a injeção.

<sup>2</sup> Alterações congestivas reversíveis.

<sup>3</sup> Transitória.

Suínos:

|                                                       |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muito frequentes<br>(>1 animal / 10 animais tratados) | Reação no local de injeção <sup>1,2</sup> , Fibrose no local de injeção <sup>1</sup> , Hemorragia no local de injeção <sup>1</sup> , Edema no local de injeção <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> Pode persistir por aproximadamente 30 dias após a injeção.

<sup>2</sup> Alterações congestivas reversíveis.

Ovinos:

|                                                       |                          |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|
| Muito frequentes<br>(>1 animal / 10 animais tratados) | Desconforto <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|

<sup>1</sup> Transitório, resolvendo-se em poucos minutos: abanar a cabeça, friccionar o local de injeção, movimentarem-se para trás.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. As notificações devem ser enviadas, de preferência por um médico veterinário, ao titular da Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade nacional competente através do sistema nacional de farmacovigilância veterinária. Consulte o Folheto Informativo para as respetivas informações de contacto.

### 3.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

A segurança do medicamento veterinário durante a gestação e a lactação não foi determinada. Administrar apenas em conformidade com a avaliação risco/benefício realizada pelo médico veterinário responsável. Os estudos de laboratório efetuados em ratos e em coelhos não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos.

### 3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Desconhecidas.

### 3.9 Posologia e via de administração

Bovinos:

Via subcutânea.

Uma injeção única, por via subcutânea, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário/40 kg de peso corporal). Para tratamento de bovinos com peso corporal superior a 300 kg a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 7,5 ml no mesmo local.

#### Suínos:

Via intramuscular.

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário/40 kg de peso corporal), na região do pescoço.

Para tratamento de suínos com peso corporal superior a 80 kg, a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 2 ml no mesmo local.

Em qualquer doença respiratória, recomenda-se que os animais sejam tratados nas fases mais precoces da doença e que a resposta ao tratamento instituído seja avaliada nas 48 horas após a injeção. Caso se verifique que os sinais clínicos de doença respiratória persistem ou aumentam, ou que ocorra uma recaída, o tratamento deverá ser alterado, utilizando-se outro antibiótico, cuja administração deverá continuar até que se verifique que os sinais clínicos desapareceram.

#### Ovinos:

Via intramuscular.

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário/40 kg de peso corporal), na região do pescoço.

Para assegurar a administração de uma dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível. No caso de frascos multidose, recomenda-se a utilização de uma agulha de aspiração ou de uma seringa multidose de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente.

### **3.10 Sintomas de sobredosagem (e, quando aplicável, procedimentos de emergência e antídotos)**

Quando se administraram em bovinos, doses três, cinco e dez vezes superiores à recomendada, registaram-se alguns sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local de injeção e que incluíram inquietação, sacudir a cabeça, raspar o solo e uma diminuição ligeira da ingestão de alimentos. Quando se administraram em bovinos, doses cinco a seis vezes superiores à recomendada, observou-se uma ligeira degenerescência do miocárdio.

Em leitões, com cerca de 10 kg de peso corporal, a administração de doses três e cinco vezes superiores à dose terapêutica originou a manifestação de sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local de injeção e que incluíram vocalização excessiva e inquietação. Em situações em que o local de administração foi a perna, foram registados sinais de claudicação.

Em borregos (aproximadamente 6 semanas de idade) com a administração de doses três ou cinco vezes superiores à recomendada, foram observados sinais transitórios associados a desconforto no local de injeção, incluindo movimentarem-se para trás, sacudir a cabeça, esfregar o local de injeção, deitarem-se e levantarem-se, balirem.

### **3.11 Restrições especiais de utilização e condições especiais de utilização, incluindo restrições à utilização de medicamentos veterinários antimicrobianos e antiparasitários, a fim de limitar o risco de desenvolvimento de resistência**

Não aplicável.

### **3.12 Intervalos de segurança**

Bovinos (carne e vísceras): 22 dias.

Suínos (carne e vísceras): 13 dias.

Ovinos (carne e vísceras) : 16 dias.

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

Não administrar a animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

## **4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 Código ATCvet: QJ01FA94**

### **4.2 Propriedades farmacodinâmicas**

A tulatromicina é um composto antimicrobiano semi-sintético pertencente ao grupo dos macrólidos, que tem origem num produto de fermentação. Difere de muitos outros macrólidos pela sua ação prolongada, que em parte se deve aos seus três grupos amina. A esta subclasse de compostos foi dada a designação de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos que inibem a síntese proteica essencial, em consequência da sua ligação seletiva ao RNA ribossomal bacteriano. Estes compostos atuam estimulando a dissociação do peptidil-RNA<sup>t</sup> do ribossoma durante o processo de translocação.

A tulatromicina possui atividade *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, e contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* microrganismos que são os agentes com maior frequência associados às doenças respiratórias dos bovinos e dos suínos, respetivamente. Foram detetados valores de concentração inibitória mínima (CIM) aumentados em algumas estirpes isoladas de *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Foi demonstrada atividade *in vitro* contra *Dichelobacter nodosus* (vir) o agente patogénico com maior frequência associado à pododermatite infecciosa (peeira) dos ovinos.

A tulatromicina também possui atividade *in vitro* contra *Moraxella bovis*, o agente patogénico mais frequentemente associado à queratoconjuntivite infecciosa bovina (IBK).

O *Clinical and Laboratory Standards Institute* CLSI estabeleceu os *breakpoint* clínicos para tulatromicina contra *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* de origem respiratória bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* de origem respiratória suína, como  $\leq 16$  mcg/ml suscetível e  $\geq 64$  mcg/ml resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em  $\leq 64$  mcg/ml. O CLSI também publicou *breakpoint* clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Não há *breakpoint* clínicos disponíveis para *H. parasuis*. Nem o EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos padrão para testar agentes antibacterianos contra espécies veterinárias de *Mycoplasma* e, portanto, nenhum critério interpretativo foi definido.

A resistência aos macrólidos pode desenvolver-se através de mutação em genes codificadores do RNA ribossomal (RNAr) ou de algumas proteínas ribossomais; através de modificação enzimática (metilação) do local alvo RNAr 23S, originando em geral resistência cruzada com lincosamidas e estreptograminas do grupo B (resistência MLS<sub>B</sub>); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS<sub>B</sub> pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossômica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões, plasmídeos, elementos integrativos e conjugativos. Além disso, a plasticidade genômica do *Mycoplasma* é aumentada pela transferência horizontal de grandes fragmentos cromossômicos.

Em estudos experimentais, a tulatromicina, para além das propriedades antimicrobianas, demonstra ter ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMNs; neutrófilos) dos bovinos e suínos, a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a eliminação das células apoptóticas por parte dos macrófagos. Isto reduz a produção dos mediadores pró-inflamatórios leucotrieno B4 e o CXCL-8 e induz a produção do lípido lipopoxina A4, anti-inflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

### 4.3 Propriedades farmacocinéticas

Nos bovinos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via subcutânea, caracterizou-se por uma absorção rápida e extensa seguida de uma distribuição elevada e de uma eliminação lenta. Verificou-se que a concentração máxima ( $C_{max}$ ) no plasma foi de aproximadamente 0,5 mcg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ( $T_{max}$ ). As concentrações de tulatromicina detetadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infeção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente ( $t_{1/2}$ ) de 90 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* ( $V_{ss}$ ), determinado depois da administração intravenosa foi de 11 l/kg. Depois da administração subcutânea a bovinos a biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 90%.

Nos suínos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via intramuscular, caracterizou-se também por uma absorção rápida e extensa, seguida de uma distribuição elevada e de uma eliminação lenta. Registou-se uma concentração máxima ( $C_{max}$ ) no plasma de aproximadamente 0,6 mcg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ( $T_{max}$ ). As concentrações de tulatromicina detetadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infeção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente ( $t_{1/2}$ ) de 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* ( $V_{ss}$ ), determinado depois da administração intravenosa foi de 13,2 l/kg. Depois da administração intramuscular a suínos a biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 88%.

Nos ovinos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via intramuscular, atingiu uma concentração máxima ( $C_{max}$ ) no plasma de 1,19 mcg/ml em cerca de 15 minutos depois da administração ( $T_{max}$ ) e teve uma semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) de 69,7 horas. A ligação às proteínas plasmáticas foi aproximadamente 60-75%.

O volume de distribuição no *steady-state* ( $V_{ss}$ ), determinado depois da administração intravenosa foi de 31,7 l/kg. Depois da administração intramuscular a ovinos a biodisponibilidade da tulatromicina foi 100%.

## **5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **5.1 Incompatibilidades principais**

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

### **5.2 Prazo de validade**

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda : 3 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias

### **5.3 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **5.4 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Vidro tipo I com uma rolha de clorobutilo revestida com polímero fluorado e selada com uma cápsula de alumínio.

Apresentações:

Caixa de cartão contendo um frasco de 20 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 50 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 100 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 250 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 500 ml.

Os frascos de 500 ml não devem ser utilizados para suínos e ovinos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis ao medicamento veterinário em causa.

## **6. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

## **7. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/03/041/001 (20 ml)

EU/2/03/041/002 (50 ml)

EU/2/03/041/003 (100 ml)

EU/2/03/041/004 (250 ml)

EU/2/03/041/005 (500 ml)

## **8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 11/11/2003

## **9. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

{ MM/AAAA }

## **10. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS**

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia Union Product Database (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Draxxin 25 mg/ml solução injetável para suínos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

### Substância ativa:

Tulatromicina 25 mg

### Excipientes:

| Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes | Composição quantitativa, se esta informação for essencial para a administração adequada do medicamento veterinário |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monotioglicerol                                             | 5 mg                                                                                                               |
| Propilenoglicol                                             |                                                                                                                    |
| Ácido cítrico                                               |                                                                                                                    |
| Ácido clorídrico                                            |                                                                                                                    |
| Hidróxido de sódio                                          |                                                                                                                    |
| Água para injetáveis                                        |                                                                                                                    |

Solução transparente a ligeiramente amarelada.

## 3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

### 3.1 Espécies-alvo

Suínos.

### 3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos (DRS) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes do medicamento veterinário ser usado. O medicamento veterinário só deve ser administrado se for previsível que os suínos desenvolvam a doença num período de 2-3 dias.

### 3.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos macrólidos ou a algum dos excipientes.

### 3.4 Advertências especiais

Foi demonstrada resistência cruzada entre a tulatromicina e outros macrólidos no(s) patógeno(s) alvo. A administração do medicamento veterinário deve ser cuidadosamente avaliada quando os testes de suscetibilidade mostram resistência à tulatromicina porque a sua eficácia pode estar reduzida. Não administrar simultaneamente com antimicrobianos que possuam um mecanismo de ação semelhante, tais como outros macrólidos ou lincosamidas.

### 3.5 Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e em testes de suscetibilidade do(s) patógeno(s) alvo. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível da exploração, ou a nível local/regional.

A administração do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas oficiais, nacionais e regionais relativas à utilização de agentes antimicrobianos.

Um antibiótico com menor risco de seleção de resistência antimicrobiana (categoria AMEG mais baixa) deve ser utilizado para tratamento de primeira linha quando os testes de suscetibilidade sugerirem a provável eficácia desta abordagem.

No caso de ocorrer uma reação de hipersensibilidade deve ser administrado imediatamente tratamento adequado.

#### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

A tulatromicina é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tulatromicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele que resulte, por exemplo, na vermelhidão da pele (eritema) e/ou dermatite. Em caso de exposição acidental da pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Lavar as mãos depois de administrar.

Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade após exposição acidental (reconhecida, por exemplo, por prurido, dificuldade em respirar, urticária, tumefação da face, náuseas, vômitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

#### Precauções especiais para a proteção do ambiente:

Não aplicável.

### 3.6 Eventos adversos

#### Suínos:

|                                                       |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muito frequentes<br>(>1 animal / 10 animais tratados) | Reação no local de injeção <sup>1,2</sup> , Fibrose no local de injeção <sup>1</sup> , Hemorragia no local de injeção <sup>1</sup> , Edema no local de injeção <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> Pode persistir por aproximadamente 30 dias após a injeção.

<sup>2</sup> Alterações congestivas reversíveis.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. As notificações devem ser enviadas, de preferência por um médico veterinário, ao titular da Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade nacional competente através do sistema nacional de farmacovigilância veterinária. Consulte o Folheto Informativo para as respetivas informações de contacto.

### **3.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos**

A segurança do medicamento veterinário durante a gestação e a lactação não foi determinada. Administrar apenas em conformidade com a avaliação risco/benefício realizada pelo médico veterinário responsável. Os estudos de laboratório efetuados em ratos e em coelhos não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogênicos, fetotóxicos ou maternotóxicos.

### **3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

Desconhecidas.

### **3.9 Posologia e via de administração**

Administração via intramuscular.

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário/10 kg de peso corporal), na região do pescoço.

Para tratamento de suínos com peso corporal superior a 40 kg, a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 4 ml no mesmo local.

Em qualquer doença respiratória, recomenda-se que os animais sejam tratados nas fases mais precoces da doença e que a resposta ao tratamento instituído seja avaliada nas 48 horas após a injeção. Caso se verifique que os sinais clínicos de doença respiratória persistem ou aumentam, ou que ocorra uma recaída, o tratamento deverá ser alterado, utilizando-se outro antibiótico, cuja administração deverá continuar até que se verifique que os sinais clínicos desapareceram.

Para assegurar a administração de uma dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível. No caso de frascos multidose, recomenda-se a utilização de uma agulha de aspiração ou de uma seringa multidose de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente.

### **3.10 Sintomas de sobredosagem (e, quando aplicável, procedimentos de emergência e antídotos)**

Em leitões, com cerca de 10 kg de peso corporal, a administração de doses três e cinco vezes superiores à dose terapêutica originou a manifestação de sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local de injeção e que incluíam vocalização excessiva e inquietação. Em situações em que o local de administração foi a perna, foram registados sinais de claudicação.

### **3.11 Restrições especiais de utilização e condições especiais de utilização, incluindo restrições à utilização de medicamentos veterinários antimicrobianos e antiparasitários, a fim de limitar o risco de desenvolvimento de resistência**

Não aplicável.

### **3.12 Intervalos de segurança**

Carne e vísceras: 13 dias

## **4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 Código ATCvet: QJ01FA94**

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, macrólidos.  
Código ATCvet: QJ01FA94

## 4.2 Propriedades farmacodinâmicas

A tulatromicina é um composto antimicrobiano semi-sintético pertencente ao grupo dos macrólidos, que tem origem num produto de fermentação. Difere de muitos outros macrólidos pela sua ação prolongada, que em parte se deve aos seus três grupos amina. A esta subclasse de compostos foi dada a designação de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos que inibem a síntese proteica essencial, em consequência da sua ligação seletiva ao RNA ribossomal bacteriano. Estes compostos atuam estimulando a dissociação do peptidil-RNAt do ribossoma durante o processo de translocação.

A tulatromicina possui actividade *in vitro* contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* microrganismos que são os agentes com maior frequência associados às doenças respiratórias dos suínos. Foram detetados valores de concentração inibitória mínima (CIM) aumentados em algumas estirpes isoladas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

O *Clinical and Laboratory Standards Institute* CLSI estabeleceu os *breakpoint* clínicos para tulatromicina contra *P. multocida* e *B. bronchiseptica* de origem respiratória suína, como  $\leq 16$  mcg/ml suscetível e  $\geq 64$  mcg/ml resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em  $\leq 64$  mcg/ml. O CLSI também publicou *breakpoint* clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Não há *breakpoint* clínicos disponíveis para *H. parasuis*. Nem o EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos padrão para testar agentes antibacterianos contra espécies veterinárias de *Mycoplasma* e, portanto, nenhum critério interpretativo foi definido.

A resistência aos macrólidos pode desenvolver-se através de mutação em genes codificadores do RNA ribossomal (RNAr) ou de algumas proteínas ribossomais; através de modificação enzimática (metilação) do local alvo RNAr 23S, originando em geral resistência cruzada com lincosamidas e estreptograminas do grupo B (resistência MLS<sub>B</sub>); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS<sub>B</sub> pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossômica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões, plasmídeos, elementos integrativos e conjugativos. Além disso, a plasticidade genómica do *Mycoplasma* é aumentada pela transferência horizontal de grandes fragmentos cromossômicos.

Em estudos experimentais, a tulatromicina, para além das propriedades antimicrobianas, demonstra ter ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMNs; neutrófilos) dos suínos, a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a eliminação das células apoptóticas por parte dos macrófagos. Isto reduz a produção dos mediadores proinflamatórios leucotrieno B4 e o CXCL-8 e induz a produção do lípido lipopoxina A4, anti-inflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

## 4.3 Propriedades farmacocinéticas

Nos suínos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via intramuscular, caracterizou-se também por uma absorção rápida e extensa, seguida de uma distribuição elevada e de uma eliminação lenta. Registou-se uma concentração máxima (C<sub>max</sub>) no plasma de aproximadamente 0,6 mcg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração (T<sub>max</sub>). As concentrações de tulatromicina detectadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infeção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente (t<sub>1/2</sub>) de 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* (V<sub>ss</sub>), determinado depois da administração intravenosa foi de 13,2 l/kg. Depois da administração intramuscular a suínos a

biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 88%.

## **5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **5.1 Incompatibilidades principais**

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

### **5.2 Prazo de validade**

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias

### **5.3 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **5.4 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Vidro tipo I com uma rolha de clorobutilo revestida com polímero fluorado e selada com uma cápsula de alumínio.

Apresentações:

Caixa de cartão contendo um frasco de 50 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 100 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 250 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis ao medicamento veterinário em causa.

## **6. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

## **7. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/03/041/006 (50 ml)

EU/2/03/041/007 (100 ml)

EU/2/03/041/008 (250 ml)

## **8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 11/11/2003

**9. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO  
MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

{ MM/AAAA }

**10. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS**

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia Union Product Database (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **ANEXO II**

### **OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Não existentes.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE CARTÃO (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml )****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin 100 mg/ml Solução injetável

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina 100 mg/ml

**3. DIMENSÃO DA EMBALAGEM**20 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml**4. ESPÉCIES-ALVO**

Bovinos, suínos e ovinos.

**5. INDICAÇÕES****6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**Bovinos : Via subcutânea.  
Suínos e Ovinos : Via intramuscular.**7. INTERVALOS DE SEGURANÇA**

Intervalos de segurança:

Carne e vísceras:

Bovinos: 22 dias.Suínos: 13 dias.Ovinos: 16 dias.

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

Não administrar a animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Exp. {mm/aaaa}

Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias.

**9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. MENÇÃO "Antes de administrar, ler o folheto informativo"**

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

**11. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"**

USO VETERINÁRIO.

**12. MENÇÃO "MANter FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**13. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

**14. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/03/041/001 (20 ml)  
EU/2/03/041/002 (50 ml)  
EU/2/03/041/003 (100 ml)  
EU/2/03/041/004 (250 ml)

**15. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE CARTÃO (500 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin 100 mg/ml Solução injetável

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina 100 mg/ml

**3. DIMENSÃO DA EMBALAGEM**

500 ml

**4. ESPÉCIES-ALVO**

Bovinos.

**5. INDICAÇÕES****6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea.

**7. INTERVALOS DE SEGURANÇA**Intervalo de segurança:  
Carne e vísceras: 22 dias

Não é autorizada a administração a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.  
Não administrar a animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

**8. PRAZO DE VALIDADE**Exp. {mm/aaaa}  
Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias.**9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. MENÇÃO "Antes de administrar, ler o folheto informativo"**

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

**11. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"**

USO VETERINÁRIO.

**12. MENÇÃO "MANter FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**13. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

**14. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/03/041/005 (500 ml)

**15. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE CARTÃO (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin 25 mg/ml Solução injetável

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina 25 mg/ml

**3. DIMENSÃO DA EMBALAGEM**50 ml  
100 ml  
250 ml**4. ESPÉCIES-ALVO**

Suínos.

**5. INDICAÇÕES****6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular.

**7. INTERVALOS DE SEGURANÇA**Intervalo de segurança:  
Carne e vísceras: 13 dias**8. PRAZO DE VALIDADE**Exp. {mm/aaaa}  
Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias.**9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. MENÇÃO "Antes de administrar, ler o folheto informativo"**

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

**11. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"**

USO VETERINÁRIO.

**12. MENÇÃO "MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**13. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

**14. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/03/041/006 (50 ml)

EU/2/03/041/007 (100 ml)

EU/2/03/041/008 (250 ml)

**15. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO {100 ml / 250 ml }****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin 100 mg/ml Solução injetável

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina 100 mg/ml

**3. ESPÉCIES-ALVO**

Bovinos, suínos e ovinos.

**4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Bovinos: SC

Suínos e Ovinos: IM

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

**5. INTERVALOS DE SEGURANÇA**

Intervalos de segurança:

Carne e vísceras:

Bovinos: 22 dias.Suínos: 13 dias.Ovinos: 16 dias.

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

Não administrar a animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano, nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

**6. PRAZO DE VALIDADE**

Exp. {mm/aaaa}

Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias. Administrar até:

**7. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****8. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

|                          |
|--------------------------|
| <b>9. NÚMERO DO LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO {500 ml}****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin 100 mg/ml solução injetável

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina 100 mg/ml

**3. ESPÉCIES-ALVO**

Bovinos.

**4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea.

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

**5. INTERVALOS DE SEGURANÇA**

Intervalo de segurança:

Carne e vísceras: 22 dias.

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

Não administrar a animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

**6. PRAZO DE VALIDADE**

Exp. {mm/aaaa}

Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias. Administrar até:

**7. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****8. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

|                          |
|--------------------------|
| <b>9. NÚMERO DO LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO { 100 ml / 250 ml }****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin 25 mg/ml Solução injetável

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina 25 mg/ml

**3. ESPÉCIES-ALVO**

Suínos.

**4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular.

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

**5. INTERVALOS DE SEGURANÇA**Intervalo de segurança:  
Carne e vísceras: 13 dias**6. PRAZO DE VALIDADE**

Exp. {mm/aaaa}

Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias. Administrar até:

**7. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****8. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zoetis Belgium

**9. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

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

**FRASCO (20 ml / 50 ml )**

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin

**2. INFORMAÇÕES QUANTITATIVAS SOBRE AS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina                      100 mg/ml

**3. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

**4. PRAZO DE VALIDADE**

Exp. {mm/aaaa}

Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias. Administrar até:

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

**FRASCO (50 ml)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Draxxin

**2. INFORMAÇÕES QUANTITATIVAS SOBRE AS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Tulatromicina                      25 mg/ml

**3. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

**4. PRAZO DE VALIDADE**

Exp. {mm/aaaa}

Após perfuração, administrar no prazo de 28 dias. Administrar até:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO

### 1. Nome do medicamento veterinário

Draxxin 100 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e ovinos

### 2. Composição

Cada ml contém:

**Substância ativa:**

Tulatromicina 100 mg

**Excipiente:**

Monotioglicerol 5 mg

Solução transparente a ligeiramente amarelada.

### 3. Espécies-alvo

Bovinos, suínos e ovinos.

### 4. Indicações de utilização

**Bovinos**

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos bovinos associada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes do medicamento veterinário ser usado.

Tratamento da queratoconjuntivite infecciosa bovina (IBK), causada por *Moraxella bovis*.

**Suínos**

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes do medicamento veterinário ser usado. O medicamento veterinário só deve ser administrado se for previsível que os suínos desenvolvam a doença num período de 2-3 dias.

**Ovinos**

Tratamento dos estadios iniciais da pododermatite infecciosa (peeira) associada a *Dichelobacter nodosus* virulento, que requeira tratamento sistémico.

### 5. Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos macrólidos ou a algum dos excipientes.

### 6. Advertências especiais

Advertências especiais para cada espécie-alvo:

Foi demonstrada resistência cruzada entre a tulatromicina e outros macrólidos no(s) patógeno(s) alvo. A administração do medicamento veterinário deve ser cuidadosamente avaliada quando os testes de suscetibilidade mostram resistência à tulatromicina porque a sua eficácia pode estar reduzida. Não

administrar simultaneamente com antimicrobianos que possuam um mecanismo de ação semelhante, tais como outros macrólidos ou lincosamidas.

#### Ovinos:

A eficácia do tratamento antimicrobiano da peeira pode ser reduzida por outros fatores, tais como condições de humidade ambiental ou manejo inadequado na exploração. O tratamento da peeira deve, desta forma, ser realizado em conjunto com outras medidas de manejo do rebanho, como por exemplo, providenciando um ambiente seco.

O tratamento antibiótico da peeira benigna não é considerado apropriado. A tulatromicina demonstrou eficácia limitada em ovinos com sinais clínicos severos ou peeira crónica, pelo que deve ser administrado apenas numa fase inicial da doença.

#### Precauções especiais para uma utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e em testes de suscetibilidade do(s) patógeno(s) alvo. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível da exploração, ou a nível local/ regional.

A administração do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas oficiais, nacionais e regionais relativas à utilização de agentes antimicrobianos.

Um antibiótico com menor risco de seleção de resistência antimicrobiana (categoria AMEG mais baixa) deve ser utilizado para tratamento de primeira linha quando os testes de suscetibilidade sugerirem a provável eficácia desta abordagem.

No caso de ocorrer uma reação de hipersensibilidade deve ser administrado imediatamente tratamento adequado.

#### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

A tulatromicina é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tulatromicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele que resulte, por exemplo, na vermelhidão da pele (eritema) e/ou dermatite. Em caso de exposição acidental da pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Lavar as mãos depois de administrar.

Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade após exposição acidental (reconhecida, por exemplo, por prurido, dificuldade em respirar, urticária, tumefação da face, náuseas, vômitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

#### Gestação e lactação:

A segurança do medicamento veterinário durante a gestação e a lactação não foi determinada.

Administrar apenas em conformidade com a avaliação risco/benefício realizada pelo médico veterinário responsável. Os estudos de laboratório efetuados em ratos e em coelhos não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos

#### Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:

Desconhecidas.

#### Sobredosagem:

Quando se administraram em bovinos, doses três, cinco e dez vezes superiores à recomendada, registaram-se alguns sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local de injeção e que incluíram

inquietação, sacudir a cabeça, raspar o solo e uma diminuição ligeira da ingestão de alimentos. Quando se administraram em bovinos, doses cinco a seis vezes superiores à recomendada, observou-se uma ligeira degenerescência do miocárdio.

Em leitões, com cerca de 10 kg de peso corporal, a administração de doses três e cinco vezes superiores à dose terapêutica originou a manifestação de sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local de injeção e que incluíram vocalização excessiva e inquietação. Em situações em que o local de administração foi a perna, foram registados sinais de claudicação.

Em borregos (aproximadamente 6 semanas de idade) com a administração de doses três ou cinco vezes superiores à recomendada, foram observados sinais transitórios associados a desconforto no local de injeção, incluindo movimentarem-se para trás, sacudir a cabeça, esfregar o local de injeção, deitarem-se e levantarem-se, balirem.

#### Incompatibilidades principais:

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

## **7. Eventos adversos**

### Bovinos:

|                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):                                                                                                                                                                                                           |
| Tumefação no local de injeção <sup>1</sup> , Fibrose no local de injeção <sup>1</sup> , Hemorragia no local de injeção <sup>1</sup> , Edema no local de injeção <sup>1</sup> , Reação no local de injeção <sup>2</sup> , Dor no local de injeção <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> Pode persistir por aproximadamente 30 dias após a injeção.

<sup>2</sup> Alterações congestivas reversíveis.

<sup>3</sup> Transitória.

### Suínos:

|                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):                                                                                                                         |
| Reação no local de injeção <sup>1,2</sup> , Fibrose no local de injeção <sup>1</sup> , Hemorragia no local de injeção <sup>1</sup> , Edema no local de injeção <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> Pode persistir por aproximadamente 30 dias após a injeção.

<sup>2</sup> Alterações congestivas reversíveis.

### Ovinos:

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados): |
| Desconforto <sup>1</sup>                            |

<sup>1</sup> Transitório, resolvendo-se em poucos minutos: abanar a cabeça, friccionar o local de injeção, movimentarem-se para trás.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz, informe o seu médico veterinário. Também pode comunicar quaisquer eventos adversos ao titular da Autorização de Introdução no Mercado utilizando os dados de contacto no final deste folheto, ou através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): {detalhes do sistema nacional}.

## **8. Dosagem em função da espécie, via e modo de administração**

### Bovinos:

2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário/40 kg de peso corporal).

Uma injeção única por via subcutânea. Para tratamento de bovinos com peso corporal superior a 300 kg a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 7,5 ml no mesmo local.

### Suínos:

2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário /40 kg de peso corporal).

Uma injeção única, por via intramuscular, na região do pescoço. Para tratamento de suínos com peso superior a 80 kg a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 2 ml no mesmo local.

### Ovinos:

2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário /40 kg de peso corporal).

Uma injeção única, por via intramuscular, na região do pescoço.

## **9. Instruções com vista a uma administração correta**

Em qualquer doença respiratória, recomenda-se que os animais sejam tratados nas fases mais precoces da doença e que a resposta ao tratamento instituído seja avaliada nas 48 horas após a injeção. Caso se verifique que os sinais clínicos da doença respiratória persistem ou aumentam, ou que ocorra uma recaída, o tratamento deverá ser alterado, utilizando-se outro antibiótico, cuja administração deverá continuar até que se verifique que os sinais clínicos desapareceram.

Para assegurar a administração de uma dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível. No caso de frascos multidose, recomenda-se a utilização de uma agulha de aspiração ou de uma seringa multidose de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente.

## **10. Intervalos de segurança**

Bovinos (carne e vísceras): 22 dias

Suínos (carne e vísceras): 13 dias

Ovinos (carne e vísceras): 16 dias

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

Não administrar a animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

## **11. Precauções especiais de conservação**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não administrar este medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado no

rótulo depois de Exp. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias.

## **12. Precauções especiais de eliminação**

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis. Estas medidas destinam-se a ajudar a proteger o ambiente.

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários.

## **13. Classificação dos medicamentos veterinários**

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

## **14. Números de autorização de introdução no mercado e tamanhos de embalagem**

EU/2/03/041/001-005

Apresentações:

Caixa de cartão contendo um frasco de 20 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 50 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 100 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 250 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 500 ml.

Os frascos de 500 ml não devem ser utilizados para suínos e ovinos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **15. Data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia Union Product Database (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **16. Detalhes de contacto**

Titular da autorização de introdução no mercado e detalhes de contacto para comunicar suspeitas de eventos adversos:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Bélgica

**België/Belgique/Belgien**  
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189  
[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

**Република България**  
Тел: +359 888 51 30 30  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Česká republika**  
Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Danmark**  
Tlf: +45 70 20 73 05  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Deutschland**  
Tel: +49 30 2020 0049  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

**Eesti**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.estonia@zoetis.com](mailto:zoetis.estonia@zoetis.com)

**Ελλάδα**  
Τηλ: +30 210 6791900  
[infoqr@zoetis.com](mailto:infoqr@zoetis.com)

**España**  
Tel: +34 91 4191900  
[regulatory.spain@zoetis.com](mailto:regulatory.spain@zoetis.com)

**France**  
Tél: +33 (0)800 73 00 65  
[contacteznous@zoetis.com](mailto:contacteznous@zoetis.com)

**Hrvatska**  
Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

**Ireland**  
Tel: +353 (0) 1 256 9800  
[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)

**Ísland**  
Sími: +354 540 8000  
[icepharma@icepharma.is](mailto:icepharma@icepharma.is)

**Italia**  
Tel: +39 06 3366 8111  
[farmacovigilanza.italia@zoetis.com](mailto:farmacovigilanza.italia@zoetis.com)

**Κύπρος**  
Τηλ: +30 210 6791900  
[infoqr@zoetis.com](mailto:infoqr@zoetis.com)

**Lietuva**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.lithuania@zoetis.com](mailto:zoetis.lithuania@zoetis.com)

**Luxembourg/Luxemburg**  
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11  
[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

**Magyarország**  
Tel.: +36 1 224 5200  
[hungary.info@zoetis.com](mailto:hungary.info@zoetis.com)

**Malta**  
Tel: +356 21 465 797  
[info@agrimedltd.com](mailto:info@agrimedltd.com)

**Nederland**  
Tel: +31 (0)10 714 0900  
[pharmvig-nl@zoetis.com](mailto:pharmvig-nl@zoetis.com)

**Norge**  
Tlf: +47 23 29 86 80  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Österreich**  
Tel: +43 (0)1 2701100 100  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

**Polska**  
Tel.: +48 22 2234800  
[pv.poland@zoetis.com](mailto:pv.poland@zoetis.com)

**Portugal**  
Tel: +351 21 042 72 00  
[zoetis.portugal@zoetis.com](mailto:zoetis.portugal@zoetis.com)

**România**  
Tel: +40785019479  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Slovenija**  
Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

**Slovenská republika**  
Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Suomi/Finland**  
Puh/Tel: +358 10 336 7000  
[laaketurva@zoetis.com](mailto:laaketurva@zoetis.com)

**Sverige**  
Tel: +46 (0) 76 760 0677  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Latvija**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.latvia@zoetis.com](mailto:zoetis.latvia@zoetis.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Tel: +353 (0) 1 256 9800  
[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)

Fabricante responsável pela libertação do lote:  
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.  
Ctra. de Camprodón, s/nº  
Finca La Riba  
Vall de Bianya  
Gerona 17813  
Espanha

## **17. Outras informações**

A tulatromicina é um composto antimicrobiano semi-sintético pertencente ao grupo dos macrólidos, que tem origem num produto de fermentação. Difere de muitos outros macrólidos pela sua ação prolongada, que em parte se deve aos seus três grupos amina. A esta subclasse de compostos foi dada a designação de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos que inibem a síntese proteica essencial, em consequência da sua ligação seletiva ao RNA ribossomal bacteriano. Estes compostos atuam estimulando a dissociação do peptidil-RNA<sub>t</sub> do ribossoma durante o processo de translocação.

A tulatromicina possui atividade *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, e contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* microrganismos que são os agentes com maior frequência associados às doenças respiratórias dos bovinos e dos suínos, respetivamente. Foram detetados valores de concentração inibitória mínima (CIM) aumentados em algumas estirpes isoladas de *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Foi demonstrada atividade *in vitro* contra *Dichelobacter nodosus* (vir) o agente patogénico com maior frequência associado à pododermatite infecciosa (peeira) dos ovinos.

A tulatromicina também possui atividade *in vitro* contra *Moraxella bovis*, o agente patogénico mais frequentemente associado à queratoconjuntivite infecciosa bovina (QIB).

O *Clinical and Laboratory Standards Institute* CLSI estabeleceu os *breakpoint* clínicos para tulatromicina contra *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* de origem respiratória bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* de origem respiratória suína, como  $\leq 16$  mcg/ml suscetível e  $\geq 64$  mcg/ml resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em  $\leq 64$  mcg/ml. O CLSI também publicou *breakpoint* clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Não há *breakpoint* clínicos disponíveis para *H. parasuis*. Nem o EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos padrão para testar agentes antibacterianos contra espécies veterinárias de *Mycoplasma* e, portanto, nenhum critério interpretativo foi definido.

A resistência aos macrólidos pode desenvolver-se através de mutação em genes codificadores do RNA ribossomal (RNA<sub>r</sub>) ou de algumas proteínas ribossomais; através de modificação enzimática (metilação) do local alvo RNA<sub>r</sub> 23S, originando em geral resistência cruzada com lincosamidas e estreptograminas do grupo B (resistência MLS<sub>B</sub>); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS<sub>B</sub> pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossómica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões, plasmídeos, elementos integrativos e conjugativos. Além disso, a plasticidade genómica do *Mycoplasma* é aumentada pela transferência horizontal de grandes fragmentos cromossómicos.

Em estudos experimentais, a tulatromicina, para além das propriedades antimicrobianas, demonstra ter

ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMNs; neutrófilos) dos bovinos e suínos, a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a eliminação das células apoptóticas por parte dos macrófagos. Isto reduz a produção dos mediadores proinflamatórios leucotrieno B4 e o CXCL-8 e induz a produção do lípido lipopoxina A4, anti-inflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

Nos bovinos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via subcutânea, caracterizou-se por uma absorção rápida e extensa seguida de uma distribuição elevada e de uma eliminação lenta. Verificou-se que a concentração máxima ( $C_{\max}$ ) no plasma foi de aproximadamente 0,5 mcg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ( $T_{\max}$ ). As concentrações de tulatromicina detetadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infecção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistêmica, com uma semivida de eliminação aparente ( $t_{1/2}$ ) de 90 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* ( $V_{ss}$ ), determinado depois da administração intravenosa foi de 11 l/kg. Depois da administração subcutânea a bovinos a biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 90%.

Nos suínos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via intramuscular, caracterizou-se também por uma absorção rápida e extensa, seguida de uma distribuição elevada e de uma eliminação lenta. Registou-se uma concentração máxima ( $C_{\max}$ ) no plasma de aproximadamente 0,6 mcg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ( $T_{\max}$ ). As concentrações de tulatromicina detetadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infecção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistêmica, com uma semivida de eliminação aparente ( $t_{1/2}$ ) de 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* ( $V_{ss}$ ), determinado depois da administração intravenosa foi de 13,2 l/kg. Depois da administração intramuscular a suínos a biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 88%.

Nos ovinos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via intramuscular, atingiu uma concentração máxima ( $C_{\max}$ ) no plasma de 1,19 mcg/ml em cerca de 15 minutos depois da administração ( $T_{\max}$ ) e teve uma semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) de 69,7 horas. A ligação às proteínas plasmáticas foi aproximadamente 60-75%.

O volume de distribuição no *steady-state* ( $V_{ss}$ ), determinado depois da administração intravenosa foi de 31,7 l/kg. Depois da administração intramuscular a ovinos a biodisponibilidade da tulatromicina foi 100%.

## FOLHETO INFORMATIVO

### 1. Nome do medicamento veterinário

Draxxin 25 mg/ml solução injetável para suínos

### 2. Composição

Cada ml contém:

#### Substância ativa:

Tulatromicina 25 mg

#### Excipiente:

Monotioglicerol 5 mg

Solução transparente a ligeiramente amarelada.

### 3. Espécies-alvo

Suínos.

### 4. Indicações de utilização

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes do medicamento veterinário ser usado. O medicamento veterinário só deve ser administrado se for previsível que os suínos desenvolvam a doença num período de 2-3 dias.

### 5. Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos macrólidos ou a algum dos excipientes.

### 6. Advertências especiais

#### Advertências especiais para cada espécie-alvo:

Foi demonstrada resistência cruzada entre a tulatromicina e outros macrólidos no(s) patógeno(s) alvo. A administração do medicamento veterinário deve ser cuidadosamente avaliada quando os testes de suscetibilidade mostram resistência à tulatromicina porque a sua eficácia pode estar reduzida. Não administrar simultaneamente com antimicrobianos que possuam um mecanismo de ação semelhante, tais como outros macrólidos ou lincosamidas.

#### Precauções especiais para uma utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e em testes de suscetibilidade do(s) patógeno(s) alvo. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível da exploração, ou a nível local / regional.

A administração do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas oficiais, nacionais e regionais relativas à utilização de agentes antimicrobianos.

Um antibiótico com menor risco de seleção de resistência antimicrobiana (categoria AMEG mais baixa) deve ser utilizado para tratamento de primeira linha quando os testes de suscetibilidade

sugerirem a provável eficácia desta abordagem.

No caso de ocorrer uma reação de hipersensibilidade deve ser administrado imediatamente tratamento adequado.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

A tulatromicina é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tulatromicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele que resulte, por exemplo, na vermelhidão da pele (eritema) e/ou dermatite. Em caso de exposição acidental da pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Lavar as mãos depois de administrar.

Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade após exposição acidental (reconhecida, por exemplo, por prurido, dificuldade em respirar, urticária, tumefação da face, náuseas, vômitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Gestação e lactação:

A segurança do medicamento veterinário durante a gestação e a lactação não foi determinada. Administrar apenas em conformidade com a avaliação risco/benefício realizada pelo médico veterinário responsável. Os estudos de laboratório efetuados em ratos e em coelhos não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:

Desconhecidas.

Sobredosagem:

Em leitões, com cerca de 10 kg de peso corporal, a administração de doses três e cinco vezes superiores à dose terapêutica originou a manifestação de sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local de injeção e que incluíam vocalização excessiva e inquietação. Em situações em que o local de administração foi a perna, foram registados sinais de claudicação.

Incompatibilidades principais:

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

## **7. Eventos adversos**

Suínos:

|                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):                                                                                                                         |
| Reação no local de injeção <sup>1,2</sup> , Fibrose no local de injeção <sup>1</sup> , Hemorragia no local de injeção <sup>1</sup> , Edema no local de injeção <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> Pode persistir por aproximadamente 30 dias após a injeção.

<sup>2</sup> Alterações congestivas reversíveis.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz, informe o seu médico veterinário. Também pode comunicar quaisquer eventos adversos ao titular da Autorização de

Introdução no Mercado utilizando os dados de contacto no final deste folheto, ou através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): {detalhes do sistema nacional}.

## **8. Dosagem em função da espécie, via e modo de administração**

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml do medicamento veterinário/10 kg de peso corporal), na região do pescoço.

Para tratamento de suínos com peso corporal superior a 40 kg, a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 4 ml no mesmo local.

## **9. Instruções com vista a uma administração correta**

Em qualquer doença respiratória, recomenda-se que os animais sejam tratados nas fases mais precoces da doença e que a resposta ao tratamento instituído seja avaliada nas 48 horas após a injeção. Caso se verifique que os sinais clínicos da doença respiratória persistem ou aumentam, ou que ocorra uma recaída, o tratamento deverá ser alterado, utilizando-se outro antibiótico, cuja administração deverá continuar até que se verifique que os sinais clínicos desapareceram.

Para assegurar a administração de uma dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível. No caso de frascos multidose, recomenda-se a utilização de uma agulha de aspiração ou de uma seringa multidose de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente.

## **10. Intervalos de segurança**

Carne e vísceras: 13 dias

## **11. Precauções especiais de conservação**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não administrar este medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de Exp. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 28 dias.

## **12. Precauções especiais de eliminação**

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis. Estas medidas destinam-se a ajudar a proteger o ambiente.

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários.

### 13. Classificação dos medicamentos veterinários

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

### 14. Números de autorização de introdução no mercado e tamanhos de embalagem

EU/2/03/041/006-008

Apresentações:

Caixa de cartão contendo um frasco de 50 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 100 ml.

Caixa de cartão contendo um frasco de 250 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 15. Data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia Union Product Database (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### 16. Detalhes de contacto

Titular da autorização de introdução no mercado e detalhes de contacto para comunicar suspeitas de eventos adversos:

Zoetis Belgium  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-La-Neuve  
Bélgica

**België/Belgique/Belgien**  
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189  
[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

**Република България**  
Тел: +359 888 51 30 30  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Česká republika**  
Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Danmark**  
Tlf: +45 70 20 73 05  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Deutschland**  
Tel: +49 30 2020 0049  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

**Lietuva**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.lithuania@zoetis.com](mailto:zoetis.lithuania@zoetis.com)

**Luxembourg/Luxemburg**  
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11  
[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

**Magyarország**  
Tel.: +36 1 224 5200  
[hungary.info@zoetis.com](mailto:hungary.info@zoetis.com)

**Malta**  
Tel: +356 21 465 797  
[info@agrimedltd.com](mailto:info@agrimedltd.com)

**Nederland**  
Tel: +31 (0)10 714 0900  
[pharmvig-nl@zoetis.com](mailto:pharmvig-nl@zoetis.com)

**Eesti**

Tel: +370 610 05088

[zoetis.estonia@zoetis.com](mailto:zoetis.estonia@zoetis.com)**Ελλάδα**

Τηλ: +30 210 6791900

[info@zoetis.com](mailto:info@zoetis.com)**España**

Tel: +34 91 4191900

[regulatory.spain@zoetis.com](mailto:regulatory.spain@zoetis.com)**France**

Tél: +33 (0)800 73 00 65

[contacteznous@zoetis.com](mailto:contacteznous@zoetis.com)**Hrvatska**

Tel: +385 1 6441 462

[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)**Ireland**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)**Ísland**

Sími: +354 540 8000

[icepharma@icepharma.is](mailto:icepharma@icepharma.is)**Italia**

Tel: +39 06 3366 8111

[farmacovigilanza.italia@zoetis.com](mailto:farmacovigilanza.italia@zoetis.com)**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900

[info@zoetis.com](mailto:info@zoetis.com)**Latvija**

Tel: +370 610 05088

[zoetis.latvia@zoetis.com](mailto:zoetis.latvia@zoetis.com)**Norge**

Tlf: +47 23 29 86 80

[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)**Österreich**

Tel: +43 (0)1 2701100 100

[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)**Polska**

Tel.: +48 22 2234800

[pv.poland@zoetis.com](mailto:pv.poland@zoetis.com)**Portugal**

Tel: +351 21 042 72 00

[zoetis.portugal@zoetis.com](mailto:zoetis.portugal@zoetis.com)**România**

Tel: +40785019479

[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)**Slovenija**

Tel: +385 1 6441 462

[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)**Slovenská republika**

Tel: +420 257 101 111

[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000

[laaketurva@zoetis.com](mailto:laaketurva@zoetis.com)**Sverige**

Tel: +46 (0) 76 760 0677

[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)

Fabricante responsável pela libertação do lote:

Zoetis Manufacturing &amp; Research Spain, S.L.

Ctra. de Camprodón, s/nº

Finca La Riba

Vall de Bianya

Gerona 17813

Espanha

**17. Outras informações**

A tulatromicina é um composto antimicrobiano semi-sintético pertencente ao grupo dos macrólidos, que tem origem num produto de fermentação. Difere de muitos outros macrólidos pela sua ação prolongada, que em parte se deve aos seus três grupos amina. A esta subclasse de compostos foi dada a designação de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos que inibem a síntese proteica essencial, em consequência da sua ligação seletiva ao RNA ribossomal bacteriano. Estes compostos atuam estimulando a dissociação do peptidil-RNAt do ribossoma durante o processo de translocação.

A tulatromicina possui atividade *in vitro* contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* microrganismos que são os agentes com maior frequência associados às doenças respiratórias dos suínos.. Foram detetados valores de concentração inibitória mínima (CIM) aumentados em algumas estirpes isoladas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

O *Clinical and Laboratory Standards Institute* CLSI estabeleceu os *breakpoint* clínicos para tulatromicina contra *P. multocida* e *B. bronchiseptica* de origem respiratória suína, como  $\leq 16$  mcg/ml suscetível e  $\geq 64$  mcg/ml resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em  $\leq 64$  mcg/ml. O CLSI também publicou *breakpoint* clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Não há *breakpoint* clínicos disponíveis para *H. parasuis*. Nem o EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos padrão para testar agentes antibacterianos contra espécies veterinárias de *Mycoplasma* e, portanto, nenhum critério interpretativo foi definido.

A resistência aos macrólidos pode desenvolver-se através de mutação em genes codificadores do RNA ribossomal (RNAr) ou de algumas proteínas ribossomais; através de modificação enzimática (metilação) do local alvo RNAr 23S, originando em geral resistência cruzada com lincosamidas e estreptograminas do grupo B (resistência MLS<sub>B</sub>); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS<sub>B</sub> pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossômica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões, plasmídeos, elementos integrativos e conjugativos. Além disso, a plasticidade genómica do *Mycoplasma* é aumentada pela transferência horizontal de grandes fragmentos cromossômicos.

Em estudos experimentais, a tulatromicina, para além das propriedades antimicrobianas, demonstra ter ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMNs; neutrófilos) dos suínos, a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a eliminação das células apoptóticas por parte dos macrófagos. Isto reduz a produção dos mediadores proinflamatórios leucotrieno B4 e o CXCL-8 e induz a produção do lípido lipopoxina A4, anti-inflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

Nos suínos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via intramuscular, caracterizou-se também por uma absorção rápida e extensa, seguida de uma distribuição elevada e de uma eliminação lenta. Registou-se uma concentração máxima (C<sub>max</sub>) no plasma de aproximadamente 0,6 mcg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração (T<sub>max</sub>). As concentrações de tulatromicina detetadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infeção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente (t<sub>1/2</sub>) de 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* (V<sub>ss</sub>), determinado depois da administração intravenosa foi de 13,2 l/kg. Depois da administração intramuscular a suínos a biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 88%.