ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa:
Tulatromicina 100 mg

Excipiente:
Monotioglicerol 5 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução transparente a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Bovinos, suínos e ovinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

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

Tratamento da queratoconjuntivite infecciosa bovina, causada por *Moraxella bovis* sensível à tulatromicina.

Suínos
Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos (DRS) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à tulatromicina. 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*, que requeira tratamento sistémico.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Ocorre resistência cruzada com outros macrólidos. 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 maneio inadequado na exploração. O tratamento da peeira deve, desta forma, ser realizado em conjunto com outras medidas de maneio 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.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais
A administração deste medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade de bactérias isoladas dos animais. Se tal não for possível, o tratamento deve ter em consideração a informação epidemiológica local (regional, a nível da exploração) sobre a sensibilidade das bactérias alvo. Devem ser tidas em consideração as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais, aquando da administração deste medicamento veterinário.

A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tulatromicina e reduzir a eficácia do tratamento com outros macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, devido ao potencial de resistência cruzada.

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, enxaguar os olhos imediatamente 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 após a administração.

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, vómitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

A administração subcutânea do medicamento veterinário a bovinos causa, muito frequentemente, reações dolorosas transitórias e inchaço no local de injeção, que podem persistir até 30 dias. Estas reações não foram observadas em suínos e ovinos após administração intramuscular.

Em bovinos e suínos são muito comuns reaçõespatomorfológicas no local de injeção (incluindo alterações reversíveis de congestão, edema, fibrose e hemorragia), durante aproximadamente 30 dias após a administração.

Após a administração intramuscular em ovinos, são muito comuns sinais transitórios de desconforto (sacudir a cabeça, esfregar o local de injeção, movimentarem-se para trás). Os sinais resolvem-se em poucos minutos.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:
- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas)

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

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

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Desconhecidas.

4.9 Posologia e via de administração

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

Para assegurar a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais precisamente possível de forma a evitar a subdosagem.
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. A rolha de boraccha pode ser perfurada com segurança até 40 vezes.

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

Em bovinos, com a administração de 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 alimento. Em bovinos, com a administração de doses cinco ou 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 ao 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.

4.11 Intervalo(s) 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 fêmeas produtoras de leite destinado ao consumo humano.
Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A tulatromicina é um composto antimicrobiano semissintético 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-RNAtdo ribossoma durante o processo de translocação.
A tulatromicina possui atividade *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* e *Mycoplasmabovis*, e *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasm ahyopneumoniae, 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 vitr o*contra *Dichelobacternodosus (vir)*, o agente patogénico com maior frequência associado à pododermatiteinfeciosa (peeira) dos ovinos.

A tulatromicina também possui atividad e*in vitro* contra *Moraxella bovis*, o agente patogénico mais frequentemente associado à queratoconjuntiviteinfeciosa 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 **≤16 µg / ml suscetível e ≥64 µg / ml resistente**. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em **≤64 µg / 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 estreptograminasdo grupo B (resistência MLS_B); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS_B pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossómica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões ou 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 açõesimunomoduladoras 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 proinflamatóriosleucotrieno B4 e CXCL-8 e induz a produção do lípido lipopoxina A4, anti-inflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

5.2 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 ($C_{máx}$) no plasma foi de aproximadamente 0,5 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ($T_{máx}$). As concentrações de tulatromicinadetetadas 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 estado

estacionário (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. Verificou-se que a concentração máxima ($C_{máx}$) no plasma foi de aproximadamente 0,6 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ($T_{máx}$). As concentrações de tulatromicinadetetadas 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 aproximadamente 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no estado estacionário (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 ($C_{máx}$) no plasma de 1,19 µg/ml em cerca de 15 minutos ($T_{máx}$) depois da administração 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 estado estacionário (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%

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Monotioglicerol
Propilenoglicol
Ácido citríco
Ácido clorídrico, diluir (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos
Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de vidro de tipo I com uma rolha em polímero fluorado com revestimento clorobutilado 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.

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/001 (20 ml)
EU/2/20/258/002 (50 ml)
EU/2/20/258/003 (100 ml)
EU/2/20/258/004 (250 ml)
EU/2/20/258/005 (500 ml)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 16/09/2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Increxxa 25 mg/ml solução injetável para suínos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa:
Tulatromicina 25 mg

Excipiente:
Monotioglicerol 5 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução transparente a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Suínos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos (DRS) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à tulatromicina. 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.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

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

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais
A administração deste medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade de bactérias isoladas dos animais. Se tal não for possível, o tratamento deve ter em consideração a informação epidemiológica local (regional, a nível da exploração) sobre a sensibilidade das bactérias alvo.

Devem ser tidas em consideração as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais, aquando da administração deste medicamento veterinário.
A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tulatromicina e reduzir a eficácia do tratamento com outros macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, devido ao potencial de resistência cruzada.

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, enxaguar os olhos imediatamente 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 após a administração.

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, vómitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Estão presentes reações patomorfológicas (incluindo alterações reversíveis congestivas, edema, fibrose e hemorrágicas) no local de injeção, durante aproximadamente 30 dias após a administração.

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

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

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Desconhecidas.

4.9 Posologia e via de administração

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/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 respiratoria, 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 dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais precisamente possível de forma a evitar a subdosagem. 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. A rolha de borracha pode ser perfurada até 40 vezes.

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

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.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: 13 dias

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

5.1 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 **≤16 µg / ml suscetível e ≥64 µg / ml resistente**. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o breakpoint suscetível é estabelecido em **≤64 µg / 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_B); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS_B pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossómica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões ou 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, antiinflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

5.2 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_{max}) no plasma de aproximadamente 0,6 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração (T_{max}). 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 ($t_{½}$) 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%.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Monotioglicerol
Propilenoglicol
Ácido citríco
Ácido clorídrico, diluído (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos
Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de vidro de tipo I com uma rolha em polímero fluorado com revestimento clorobutilado 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.

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/006 (50 ml)
EU/2/20/258/007 (100 ml)
EU/2/20/258/008 (250 ml)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 16/09/2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

D. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICANTE O RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries 37530
Pocé-sur-Cisse
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

A substância activa presente no Increxxa é uma substância autorizada de acordo com a tabela 1 do anexo do Regulamento da Comissão (UE) Nº 37/2010:

Substância farmacologicamente activa	Resíduo marcador	Espécie animal	LMRs	Tecidos-alvo	Outras provisões	Classificação terapêutica
Tulatromicina	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-ß-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one expressos como equivalentes da tulatromicina	Ovina, caprina	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Musculo Tecido adiposo Fígado Rim	Não utilizar em animais cujo leite é produzido para consumo humano	Agentes anti-infecciosos/ antibióticos
		Bovina	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Musculo Tecido adiposo Fígado Rim		
		Suína	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Muscúlo Pele e tecido adipose em proporções naturais Fígado Rim		

Os excipientes listados na secção 6.1 do RCMV são substâncias permitidas para as quais a tabela 1 do anexo do Regulamento (UE) n º 37/2010 indica que não são exigidos LMR ou são consideradas como não abrangidas pelo âmbito do Regulamento (CE) n. º 470/2009, quando utilizadas como neste medicamento veterinário.

D. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Requisitos específicos de farmacovigilância:

Os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) deverão ser sincronizados e apresentados com a mesma frequência dos relatórios relativos ao medicamento veterinário de referência.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

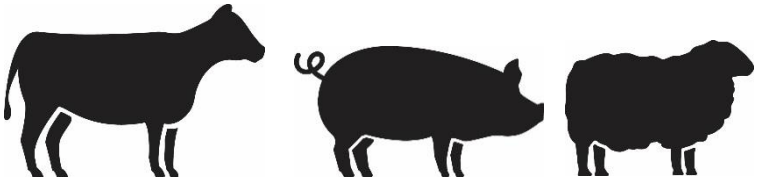
A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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



2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, suínos e ovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bovinos: administração subcutânea.
Suínos e ovinos: administração intramuscular.Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:
Carne e vísceras:
Bovinos: 22 dias.
Suínos: 13 dias.
Ovinos: 16 dias.

Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano.
Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

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

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO" E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO

USO VETERINÁRIO. Medicamento veterinário sujeito a receita medico-veterinária.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/001 (20 ml)
EU/2/20/258/002 (50 ml)
EU/2/20/258/003 (100 ml)
EU/2/20/258/004 (250 ml)

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

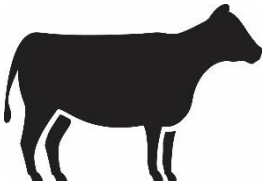
Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem (500 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Increxxa 100 mg/ml solução injetável para bovinos
tulatromicina



2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

500 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração subcutânea. Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo(s) de segurança:
Carne e vísceras: 22 dias

Não é autorizada a administração a vacas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano.

Não administrar a vacas ou novilhas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano, no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

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

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração, administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO "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.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/005

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

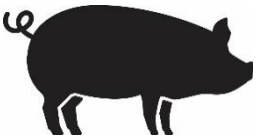
Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Increxxa 25 mg/ml solução injetável para suínos
tulatromicina



2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 25 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Suínos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração intramuscular. Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo(s) de segurança:
Carne e vísceras: 13 dias

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

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO "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.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/006 (50 ml)
EU/2/20/258/007 (100 ml)
EU/2/20/258/008 (250 ml)

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

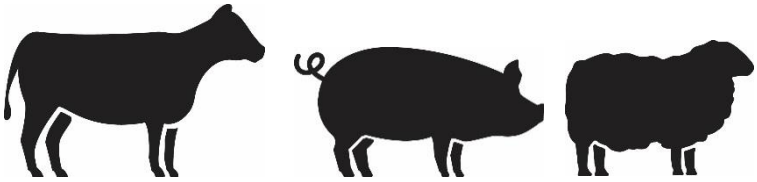
Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro (100 ml / 250 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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



2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 ml
250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, suínos e ovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bovinos: SC
Suínos e Ovinos: IM
Antes de usar, ler o folheto informativo

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalos de segurança:
Carne e vísceras:
Bovinos: 22 dias.
Suínos: 13 dias.
Ovinos: 16 dias.

Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano.
Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

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

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

13. MENÇÃO "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.

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

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/003 (100 ml)
EU/2/20/258/004 (250 ml)

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

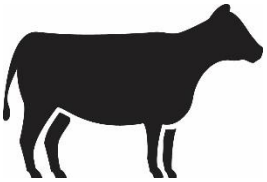
Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro (500 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Increxxa 100 mg/ml solução injetável para bovinos
tulatromicina



2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

500 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração subcutânea. Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:
Carne e vísceras: 22 dias.
Não é autorizada a administração a vacas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano.

Não administrar a vacas ou novilhas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano, no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

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

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

13. MENÇÃO "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.

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

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/005

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

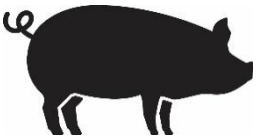
Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro (100 ml / 250 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Increxxa 25 mg/ml solução injetável para suínos
tulatromicina



2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 25 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 ml
250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Suínos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração intramuscular. Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo(s) de segurança:
Carne e vísceras: 13 dias

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

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

13. MENÇÃO "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.

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

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

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

EU/2/20/258/007 (100 ml)
EU/2/20/258/008 (250 ml)

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

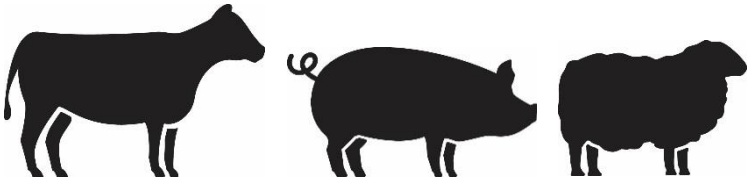
Lot {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro (20 ml / 50 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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



2. COMPOSIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

20 ml
50 ml

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bovinos: SC
Suínos e ovinos: IM

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo(s) de segurança:
Carne e vísceras: Bovinos: 22 dias. Suínos: 13 dias. Ovinos: 16 dias.

Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano.

6. NÚMERO DO LOTE

Lot:{número}

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração da ambalagem, administrar no prazo de 28 dias.

8. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"

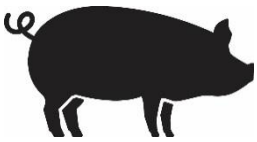
USO VETERINÁRIO.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro (50 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Increxxa 25 mg/ml solução injetável para suínos
tulatromicina



2. COMPOSIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Tulatromicina 25 mg/ml

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

50 ml

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IM

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:
Carne e vísceras: 13 dias

6. NÚMERO DO LOTE

Lot:{número}

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 28 dias.

8. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"

USO VETERINÁRIO.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
Increxxa 100 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e ovinos

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

Titular da autorização de introdução no mercado:
Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:
FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries 37530
Pocé-sur-Cisse
França

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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

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

Cada ml contém:

Substância(s) ativa(s):
Tulatromicina: 100 mg

Excipiente(s):
Monotioglicerol: 5 mg

Solução transparente a ligeiramente amarelada.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Bovinos
Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos bovinos (DRB) associada a *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensíveis à tulatromicina. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes do medicamento veterinário ser usado.
Tratamento da queratoconjuntivite infecciosa bovina, causada por *Moraxella bovis* sensível à tulatromicina.

Suínos
Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos (DRS) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à tulatromicina. 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. REAÇÕES ADVERSAS

A administração subcutânea do medicamento veterinário a bovinos causa, muito frequentemente, reações dolorosas transitórias e edema no local de injeção, que podem persistir até 30 dias. Estas reações não foram observadas em suínos e ovinos após administração intramuscular.

Em bovinos e suínos podem ser detetadas reações patomorfológicas (incluindo alterações reversíveis congestivas, edema, fibrose e hemorrágicas) no local de injeção, durante aproximadamente 30 dias após a administração.

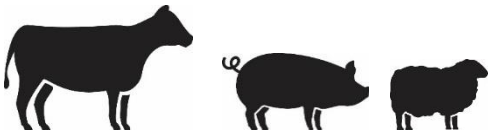
Após administração intramuscular em ovinos são muito comuns sinais transitórios de desconforto (sacudir a cabeça, esfregar o local de injeção, movimentarem-se para trás). Os sinais resolvem-se em poucos minutos.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:
- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas)

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.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, suínos e ovinos.



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

Bovinos
Administração subcutânea.

Uma injeção única, por via subcutânea, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/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
Administração intramuscular.
Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/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.

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

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO 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 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 dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais precisamente possível de forma a evitar a subdosagem. 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. A rolha de borracha pode ser perfurada até 40 vezes.

10. INTERVALO(S) 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 fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da 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 depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de EXP.
Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie alvo:
Ocorre resistência cruzada com outros macrólidos. 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 maneio inadequado na exploração. O tratamento da peeira deve, desta forma, ser realizado em conjunto com outras medidas de maneio 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 utilização em animais:
A administração deste medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidadede de bactérias isoladas dos animais. Se tal não for possível, o tratamento deve ter em consideração a informação epidemiológica local (regional, a nível da exploração) sobre a sensibilidadedas bactérias alvo.
Devem ser tidas em consideração as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais, aquando da administração deste medicamento veterinário.
A administraçãodeste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes àtulatromicina e reduzir a eficácia do tratamento com outros macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, devido ao potencial de resistência cruzada.
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 acidental com os olhos, aenxaguar os olhos imediatamente com água limpa.
A tulatromicina pode provocar sensibilização em 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 após a administração.
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, vómitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

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

Interações medicamentosas e outras formas de interação:
Desconhecidas.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):
Em bovinos, com a administração de 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 alimento. Em bovinos, com a administração de doses cinco ou 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:
Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

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

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou esgotos domésticos.
Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

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.

A tulatromicina é um composto antimicrobiano semissintético 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-RNAtdo ribossoma durante o processo de translocação.
A tulatromicina possui atividade *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* e *Mycoplasmabovis*, e *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasm ahyopneumoniae, 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 vitr o*contra *Dichelobacternodosus (vir)*, o agente patogénico com maior frequência associado à pododermatiteinfeciosa (peeira) dos ovinos.

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 **≤16 µg / ml suscetível e ≥64 µg / ml resistente**. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em **≤64 µg / 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 tulatromicina também possui atividad e*in vitro* contra *Moraxella bovis*, o agente patogénico mais frequentemente associado à queratoconjuntiviteinfeciosa bovina (IBK).

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 estreptograminasdo grupo B (resistência MLS_B); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS_B pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossómica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões ou 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 açõesimunomoduladoras 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 proinflamatóriosleucotrieno B4 e 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 ($C_{máx}$) no plasma foi de aproximadamente 0,5 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ($T_{máx}$). As concentrações de tulatromicinadetetadas 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 estado estacionário (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. Verificou-se que a concentração máxima ($C_{máx}$) no plasma foi de aproximadamente 0,6 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos depois da administração ($T_{máx}$). As concentrações de tulatromicinadetetadas 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 aproximadamente 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no estado estacionário (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 ($C_{máx}$) no plasma de 1,19 µg/ml em cerca de 15 minutos ($T_{máx}$) depois da administração 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 estado estacionário (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:
Increxxa 25 mg/ml solução injetável para suínos

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

Titular da autorização de introdução no mercado:
Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Alemanha

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:
FAREVA Amboise
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
França

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Increxxa 25 mg/ml solução injetável para suínos
tulatromicina

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

Cada ml contém:

Substância(s) ativa(s):
Tulatromicina 25 mg

Excipiente(s):
Monotioglicerol:5 mg
Solução transparente a ligeiramente amarelada.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória dos suínos (DRS) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à tulatromicina. A presença de doença no grupo deve ser confirmada antes 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.

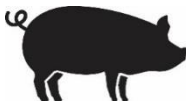
6. REAÇÕES ADVERSAS

Estão presentes reações patomorfológicas (incluindo alterações reversíveis congestivas, edema, fibrose e hemorrágicas) no local de injeção, durante aproximadamente 30 dias após a administração.

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.

7. ESPÉCIES-ALVO

Suínos.



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

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/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 UTILIZAÇÃO CORRETA

Em qualquer doença respiratoria, 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 dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais precisamente possível de forma a evitar a subdosagem. 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. A rolha de borracha pode ser perfurada até 40 vezes.

10. INTERVALO(s) 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 depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de EXP.
Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie-alvo:
Ocorre resistência cruzada com outros macrólidos. Não administrar simultaneamente com antimicrobianos que possuam um mecanismo de ação semelhante, tais como outros macrólidos ou lincosamidas.

Precauções especiais para utilização em animais:
A administração deste medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidadede de bactérias isoladas dos animais. Se tal não for possível, o tratamento deve ter em consideração a informação epidemiológica local (regional, a nível da exploração) sobre a sensibilidadedas bactérias alvo.
Devem ser tidas em consideração as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais, aquando da administração deste medicamento veterinário.
A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tulatromicina e reduzir a eficácia do tratamento com outros macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, devido ao potencial de resistência cruzada.

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 acidental com os olhos, enxaguar os olhos imediatamente com água limpa.
A tulatromicina pode provocar sensibilização em 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 após a administração.
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, vómitos) deve ser administrado o tratamento adequado. Consulte imediatamente um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

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

Interações medicamentosas e outras formas de interação:
Deconhecidas.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, 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 incluíram 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.

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

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou esgotos domésticos.
Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

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.

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 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 **≤16 µg / ml suscetível e ≥64 µg / ml** resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o breakpoint suscetível é estabelecido em **≤64 µg / 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_B); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLS_B pode ser constitutiva ou induzida. A resistência pode ser cromossómica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões ou 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, antiinflamatório 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_{max}) no plasma de aproximadamente 0,6 µg/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 ($t_{½}$) 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%.