

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém:

Substância ativa:

Tulatromicina 100 mg

Excipientes:

Ácido cítrico (E330) 19,2 mg

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 bovina (DRB) associada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensíveis à tulatromicina. A presença de doença na exploração deve ser confirmada antes de ser iniciada a administração do medicamento veterinário.

Tratamento da queratoconjuntivite infecciosa bovina (IBK) associada a *Moraxella bovis* sensível à tulatromicina.

Suínos

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória suína (DRS) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à tulatromicina. A presença de doença na exploração deve ser confirmada antes de ser iniciada a administração do medicamento veterinário. O medicamento

veterinário só deve ser administrado se for previsível que os suínos desenvolvam a doença num período de 2 a 3 dias.

Ovinos

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

4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos da classe dos 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 poderá ser reduzida por outros fatores, tais como condições de humidade ambiental ou manejo inadequado na exploração. Neste caso, o tratamento da peeira deverá ser efetuado com outras medidas de manejo do rebanho, como por exemplo, proporcionando um ambiente seco.

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

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade das bactérias isoladas a partir do animal.

Se tal não for possível, a terapêutica deve basear-se nas informações epidemiológicas locais (a nível regional, da exploração) quanto à sensibilidade das bactérias-alvo.

A administração do medicamento veterinário deve ter em consideração as políticas oficiais, regionais e locais relativas à administração de agentes antimicrobianos.

A administração do medicamento veterinário além das instruções fornecidas no RCMV pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tultatromicina e pode diminuir 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 tultatromicina é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tultatromicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele que resulta, por exemplo, em vermelhidão da pele (eritema) e/ou dermatite. Em caso de exposição accidental da pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Lavar as mãos após a administração.

Em caso de autoinjeção accidental, 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 accidental (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.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

A administração subcutânea do medicamento veterinário a bovinos causa, muito frequentemente, reações dolorosas transitórias e edema no local da 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 hemorragias) no local da injeção, durante aproximadamente 30 dias após a injeção.

Após injeção intramuscular em ovinos, são muito frequentes sinais transitórios de desconforto (abanar a cabeça, friccionar o local da injeção, movimentarem-se para trás). Estes sinais desaparecem em poucos minutos.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (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 laboratoriais realizados em ratos e coelhos não revelaram evidência de quaisquer 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

Via 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

Via 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

Via 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 administração da dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível, de forma a evitar uma subdosagem. No caso de frascos para injetáveis multidose, recomenda-se a utilização de uma agulha de extração ou de uma seringa multidose de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente. A rolha dos frascos para injetáveis de 50 ml e 100 ml pode ser perfurada com segurança até 52 vezes. A rolha dos frascos para injetáveis de 250 ml, 500 ml e 1.000 ml pode ser perfurada com segurança até 80 vezes.

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

Quando se administraram em bovinos, doses três, cinco e dez vezes superiores à dose recomendada, foram observados alguns sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local da 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 ou seis vezes superiores à dose recomendada, observou-se uma ligeira degenerescência do miocárdio.

Em leitões com cerca de 10 kg de peso corporal, quando se administraram doses três e cinco vezes superiores à dose terapêutica, foram observados sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local da 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) quando se administraram doses três ou cinco vezes superiores à dose recomendada, foram observados sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local da injeção, incluindo movimentarem-se para trás, sacudir a cabeça, esfregar o local da injeção, deitarem-se e levantarem-se e 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 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.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, macrólidos.

Código ATCvet: QJ01FA94.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A tulatromicina é um agente 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. Por conseguinte, a esta subclasse de compostos foi dada a designação de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos que inibem a biossíntese proteica essencial, em consequência da sua ligação seletiva ao ARN ribossomal bacteriano. Estes compostos atuam estimulando a dissociação do peptidil-ARNt 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*, as bactérias patogénicas mais frequentemente associadas com a doença respiratória 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*), a bactéria patogénica mais frequentemente associada à pododermatite infecciosa (peeira) dos ovinos.

A tulatromicina também possui atividade *in vitro* contra *Moraxella bovis*, a bactéria patogénica mais frequentemente associada à queratoconjuntivite infecciosa bovina (IBK).

O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) estabeleceu os *breakpoints* 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 $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ suscetível e $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. O CLSI também publicou *breakpoints* clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4.^a ed., 2018). Não há *breakpoints* 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, não foi definido qualquer critério interpretativo.

Pode desenvolver-se resistência aos macrólidos através de mutação em genes codificadores do ARN ribossomal (ARNr) ou de algumas proteínas ribossomais; através de modificação enzimática

(metilação) do local alvo ARNr 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, 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, além das suas propriedades antimicrobianas, demonstra ter ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMN; neutrófilos) dos bovinos e suínos, a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a eliminação das células apoptóticas através 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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos bovinos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada sob a 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 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos após a administração da dose (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 estado estacionário (V_{ss}), determinado após administração intravenosa, foi de 11 L/kg. Após a administração subcutânea a bovinos, a biodisponibilidade da tulatromicina foi de aproximadamente 90%.

Nos suínos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada sob a 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 uma concentração máxima (C_{max}) no plasma de aproximadamente 0,6 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos após a administração da dose (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 aproximadamente 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}), determinado após administração intravenosa, foi de 13,2 L/kg. Após a administração intramuscular a suínos, a biodisponibilidade da tulatromicina foi de aproximadamente 88%.

Nos ovinos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada sob a 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 µg/ml em aproximadamente 15 minutos após a administração (T_{max}) e teve uma semivida de eliminação ($t_{1/2}$) de 69,7 horas. A ligação às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 60 a 75%. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}), determinado após a administração intravenosa,

foi de 31,7 L/kg. Após a administração intramuscular a ovinos, a biodisponibilidade da tultatromicina foi de 100%.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Monotioglicerol
Propilenoglicol
Ácido cítrico
Ácido clorídrico (ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (ajuste do pH)
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades principais

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

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 24 meses.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis de vidro: este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos para injetáveis de PEAD: conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frascos para injetáveis de vidro transparente de tipo I ou frascos para injetáveis de polietileno de alta densidade (PEAD) com septo de plástico, fechados com rolhas de borracha bromobutílica tipo I e selados com uma cápsula de alumínio.

Dimensão das embalagens:

caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 50 ml
caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 100 ml
caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 250 ml
caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 500 ml
caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 1 L

Os frascos para injetáveis de 1 L apenas estão disponíveis em PEAD.

Os frascos para injetáveis 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

Norbrook Laboratories (Irlanda) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

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

1367/01/20DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

21 de setembro de 2020.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Março de 2022.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulieve 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

50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, suínos e ovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bovinos: Via subcutânea.
Suínos e ovinos: Via intramuscular.

Antes de administrar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) 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 animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano, nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

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

Antes de administrar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injetáveis de vidro: este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos para injetáveis de PEAD: conservar a temperatura inferior a 30 °C.

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

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Norbrook Laboratories (Irlanda) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

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

1367/01/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão (500 ml, 1.000 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulieve 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

500 ml
1000 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, suínos e ovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bovinos: Via subcutânea.
Suínos e ovinos: Via intramuscular.

Antes de administrar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) 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 animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano, nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

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

Antes de administrar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injetáveis de vidro: este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos para injetáveis de PEAD: conservar a temperatura inferior a 30 °C.

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

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Norbrook Laboratories (Irlanda) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

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

1367/01/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injetáveis (100 ml / 250 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulieve 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 administrar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) 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 animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano, nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

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

Antes de administrar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

Após a primeira abertura da embalagem, administrar até:

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injetáveis de vidro: Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos para injetáveis de PEAD: Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

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

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

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

Norbrook Laboratories (Irlanda) Ltd.

Rossmore Industrial Estate

Monaghan

Irlanda

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

1367/01/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injetáveis (500 ml/1.000 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulieve 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

500 ml
1000 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 administrar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) 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 animais gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano, nos 2 meses anteriores à data prevista para o parto.

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

Antes de administrar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

Após a primeira abertura da embalagem, administrar até:

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injetáveis de vidro: este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos para injetáveis de PEAD: conservar a temperatura inferior a 30 °C.

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

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

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

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

Norbrook Laboratories (Irlanda) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

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

1367/01/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

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

Frasco para injetáveis (50 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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



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

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

50 ml

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bovinos: SC.
Suínos e ovinos: IM.

5. INTERVALO(S) 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.

6. NÚMERO DO LOTE

Lote

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura da embalagem, administrar até:

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”
--

Uso veterinário.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO:

Tulieve 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:

Norbrook Laboratories (Irlanda) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

Norbrook Manufacturing Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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

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

1 ml contém:

Substância ativa:

Tulatromicina 100 mg

Excipientes:

Ácido cítrico (E330) 19,2 mg
Monotioglicerol 5 mg

4. INDICAÇÕES

Bovinos

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória bovina associada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensíveis à tulatromicina.

A presença de doença na exploração deve ser confirmada antes de ser iniciada a administração do medicamento veterinário.

Tratamento da queratoconjuntivite infecciosa bovina associada a *Moraxella bovis* sensível à tulatromicina.

Suínos

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória suína associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à tulatromicina. A presença de doença na exploração deve ser confirmada antes de ser iniciado o tratamento metafilático. O medicamento veterinário só deve ser administrado se for previsível que os suínos desenvolvam a doença num período de 2 a 3 dias.

Ovinos

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

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos da classe dos 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 da 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 da injeção, durante aproximadamente 30 dias após a injeção.

Após injeção intramuscular em ovinos, são muito frequentes sinais transitórios de desconforto (abanar a cabeça, friccionar o local da injeção, movimentarem-se para trás). Estes sinais desaparecem em poucos minutos.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (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 secundários, mesmo efeitos ainda não mencionados neste folheto, ou se achar 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

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

Uma injeção única, por via intramuscular, 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

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

Uma injeção única, por via intramuscular, 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 administração da dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível, de forma a evitar uma subdosagem. No caso de frascos para injetáveis multidose, recomenda-se a utilização de uma agulha de extração ou de uma seringa multidose de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente.

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 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.

Frascos para injetáveis de vidro: este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos para injetáveis de PEAD: conservar a temperatura inferior a 30 °C.

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)

Precauções 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 poderá ser reduzida por outros fatores, tais como, condições de humidade ambiental ou manejo inapropriado na exploração.

Neste caso, o tratamento da peeira deverá ser efetuado com outras medidas de manejo do rebanho, como por exemplo, proporcionando um ambiente seco.

O tratamento antibiótico da peeira benigna não é considerado apropriado.

A tultromicina demonstrou eficácia limitada em ovinos com sinais clínicos graves ou peeira crónica, pelo que deve ser administrada apenas numa fase inicial da doença.

Precauções especiais para utilização em animais:

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade das bactérias isoladas a partir do animal.

Se tal não for possível, a terapêutica deve basear-se nas informações epidemiológicas locais (a nível regional, da exploração agrícola) quanto à sensibilidade das bactérias-alvo.

A administração do medicamento veterinário deve ter em consideração as políticas oficiais, regionais e locais relativas à administração de agentes antimicrobianos.

A administração do medicamento veterinário além das instruções fornecidas no RCMV pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tultromicina e pode diminuir 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, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tulatromicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele que resulta, por exemplo, em 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, consulte imediatamente 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:

Os estudos laboratoriais realizados em ratos e coelhos não revelaram evidência de quaisquer 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.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Desconhecidas.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Quando se administraram em bovinos, doses três, cinco e dez vezes superiores à dose recomendada, foram observados alguns sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local da 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 ou seis vezes superiores à dose recomendada, observou-se uma ligeira degenerescência do miocárdio.

Em leitões com cerca de 10 kg de peso corporal, quando se administraram doses três e cinco vezes superiores à dose terapêutica, foram observados sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local da 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) quando se administraram doses três ou cinco vezes superiores à dose recomendada, foram observados sinais transitórios atribuíveis a desconforto no local da injeção, incluindo movimentarem-se para trás, sacudir a cabeça, esfregar o local da injeção, deitarem-se e levantarem-se e balirem.

Incompatibilidades:

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

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.

Eliminar os resíduos de acordo com os requisitos nacionais ou 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

Março de 2022.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

A tulatromicina é um agente 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. Por conseguinte, a esta subclasse de compostos foi dada a designação de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos que inibem a biossíntese proteica essencial, em consequência da sua ligação seletiva ao ARN ribossomal bacteriano. Estes compostos atuam estimulando a dissociação do peptidil-ARNt 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*, as bactérias patogénicas mais frequentemente associadas com a doença respiratória 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*), a bactéria patogénica mais frequentemente associada à pododermatite infecciosa (peeira) dos ovinos.

A tulatromicina também possui atividade *in vitro* contra *Moraxella bovis*, a bactéria patogénica mais frequentemente associada à queratoconjuntivite infecciosa bovina (IBK).

O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) estabeleceu os *breakpoints* 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 $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ suscetível e $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. O CLSI também publicou *breakpoints* clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4.^a ed., 2018). Não há *breakpoints* 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, não foi definido qualquer critério interpretativo.

Pode desenvolver-se resistência aos macrólidos através de mutação em genes codificadores do ARN ribossomal (ARNr) ou de algumas proteínas ribossomais; através de modificação enzimática (metilação) do local alvo ARNr 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, 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, além das suas propriedades antimicrobianas, demonstra ter ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMN; neutrófilos) dos bovinos e suínos, a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a eliminação das células apoptóticas através 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 sob a 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 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos após a administração da dose (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 estado estacionário (V_{ss}), determinado após administração intravenosa, foi de 11 L/kg. Após a administração subcutânea a bovinos, a biodisponibilidade da tulatromicina foi de aproximadamente 90%.

Nos suínos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada sob a 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 uma concentração máxima (C_{max}) no plasma de aproximadamente 0,6 µg/ml, atingida cerca de 30 minutos após a administração da dose (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 aproximadamente 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}), determinado após administração intravenosa, foi de 13,2 L/kg. Após a administração intramuscular a suínos, a biodisponibilidade da tulatromicina foi de aproximadamente 88%.

Nos ovinos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada sob a 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 µg/ml em aproximadamente 15 minutos após a administração (T_{max}) e teve uma semivida de eliminação ($t_{1/2}$) de 69,7 horas. A ligação às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 60 a 75%. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}), determinado após administração intravenosa, foi de 31,7 L/kg. Após a administração intramuscular a ovinos, a biodisponibilidade da tulatromicina foi de 100%.

Dimensão das embalagens:

caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 50 ml

caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 100 ml

caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 250 ml
caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 500 ml
caixa de cartão contendo um frasco para injetáveis de 1 L.

Os frascos para injetáveis de 1 L apenas estão disponíveis em PEAD.

Os frascos para injetáveis de 500 ml e 1.000 ml não devem ser utilizados para suínos e ovinos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.