ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável para bovinos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substâncias ativas:
Tulatromicina 100 mg
Cetoprofeno 120 mg

Excipientes:

Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes	**Composição quantitativa, se esta informação for essencial para a administração adequada do medicamento veterinário**
Monotioglicerol	5 mg
Propilenoglicol	
Ácido citríco (E-330)	
Ácido clorídrico, concentrado (*para ajuste de pH*)	
Hidróxido de sódio (*para ajuste de pH*)	
Pirrolidona	
Água para injetáveis	

Solução límpida, incolor a amarela/amarelo-esverdeada. Isenta de partículas visíveis.

3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

3.1 Espécies-alvo

Bovinos.

3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

Tratamento da doença respiratória bovina (DRB) associada a pirexia, devida a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensíveis à tulatromicina.

3.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade às substâncias ativas, ou a algum dos excipientes.
Não administrar simultaneamente com outros macrólidos ou lincosamidas (ver secção 3.4).
Não administrar a animais com lesões gastrointestinais, diátese hemorrágica, discrasia sanguínea ou com afeções hepáticas, renais ou cardíacas.

3.4 Advertências especiais

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

3.5 Precauções especiais de utilização

Este medicamento veterinário não contém qualquer conservante antimicrobiano.

Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deve basear-se na identificação e em testes de sensibilidade do(s) agente(s) patogénico(s) alvo. Se tal não for possível, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica e no conhecimento da sensibilidade das bactérias alvo ao nível da exploração ou a nível local/regional.
A administração do medicamento veterinário deve estar em conformidade com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

A administração do medicamento veterinário fora das instruções do RCMV pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tulatromicina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outros macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, devido ao potencial de resistência cruzada (resistência MLSB).

Tendo em consideração que muitos AINEs possuem potencial para induzir ulceração gastrointestinal, especialmente em bovinos mais velhos e vitelos jovens, deve evitar-se a administração concomitante do medicamento veterinário com outros fármacos anti-inflamatórios (AINEs) ou fármacos anti-inflamatórios esteroides (por exemplo, corticosteroides), durante as primeiras 24 horas após o tratamento. Posteriormente, o tratamento concomitante com AINEs e fármacos anti-inflamatórios esteroides deve ser monitorizado de perto. A administração do medicamento veterinário (que contém cetoprofeno) em animais idosos ou em animais com menos de 6 semanas deve basear-se numa avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Evitar a administração em animais desidratados, hipovolémicos ou hipotensos que requeiram reidratação parentérica, uma vez que pode existir um potencial risco de nefrotoxicidade.

Deve evitar-se a injeção intra-arterial e intravenosa.

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

- Este medicamento veterinário pode causar hipersensibilidade (alergia). As pessoas com hipersensibilidade conhecida à tulatromicina, ao cetoprofeno, ou aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Em caso de derrame acidental sobre a pele, lavar imediatamente com água e sabão.
- Este medicamento veterinário pode causar efeitos adversos após exposição cutânea e autoinjeção. Tomar precauções para evitar o contacto com a pele e a autoinjeção acidental. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.
- Os AINEs, como o cetoprofeno, podem afetar a fertilidade e ser prejudiciais para o feto. As mulheres grávidas, as mulheres que tencionem engravidar e os homens que planeiem ter filhos devem adotar extrema precaução ao manusear este medicamento veterinário.
- Este medicamento veterinário é irritante para os olhos. Evitar o contacto com os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa. Se a irritação persistir, dirija-se a um médico e mostre-lhe o folheto informativo.

- Lavar as mãos após a administração.

Precauções especiais para a proteção do ambiente:

Não aplicável.

3.6 Eventos adversos

Bovinos:

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):	Dor no local de injeção[1] Tumefação no local de injeção[1,2] Reação no local de injeção[2] Edema no local de injeção[2] Fibrose no local de injeção[2] Hemorragia no local de injeção[2]
Muito raros (<1 animal / 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas):	Alteração do trato digestivo Alteração renal Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, dispneia, colapso)[3]

[1] Pode persistir até 32 dias após a injeção.
[2] As reações patomorfológicas no local de injeção mantêm-se durante aproximadamente 32 dias após a injeção.
[3] Em caso de reação alérgica ou anafilática, deve ser administrado imediatamente tratamento sintomático apropriado.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. As notificações devem ser enviadas, de preferência por um médico veterinário, ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade nacional competente através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária. Consulte o folheto informativo para obter os respetivos detalhes de contacto.

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

Gestação e lactação:

Os estudos laboratoriais com tulatromicina em ratos e coelhos não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos. Os estudos com cetoprofeno em espécies de laboratório (ratos, murganhos e coelhos) não revelaram efeitos teratogénicos, mas foram observados efeitos na fertilidade, toxicidade materna e embriotoxidade. São conhecidos efeitos de classe dos AINEs e de outros inibidores das prostaglandinas na gestação e/ou no desenvolvimento embriofetal. A segurança da associação de tulatromicina e cetoprofeno na espécie-alvo não foi estabelecida durante a gestação e a lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Não administrar concomitantemente com outros diuréticos, medicamentos veterinários nefrotóxicos ou anticoagulantes.

3.9 Posologia e via de administração

Via subcutânea.
Uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal e 3 mg de cetoprofeno/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/40 kg de peso corporal). Para o tratamento de bovinos com mais de 400 kg de peso corporal, dividir a dose de forma a que não sejam injetados mais de 10 ml num mesmo local.
Para assegurar a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar a subdosagem.

Para qualquer doença respiratória, recomenda-se tratar os animais nos estadios iniciais da doença e avaliar a resposta ao tratamento nas 48 horas após a administração. Se os sinais clínicos de doença respiratória persistirem ou se agravarem, ou caso ocorra recaída, o tratamento deve ser alterado, utilizando outro antibiótico, e mantido até à resolução dos sinais clínicos. Se se verificar uma temperatura corporal elevada persistente 24 horas após o início do tratamento, o médico veterinário responsável deverá avaliar a necessidade de tratamento antipirético adicional.

A rolha pode ser puncionada com segurança até 20 vezes. Ao tratar grupos de animais numa única sessão, utilizar uma agulha de extração colocada na rolha do frasco ou uma seringa automática, para evitar a perfuração excessiva da rolha. A agulha de extração deve ser removida após o tratamento.

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

Com doses 3 e 5 vezes superiores à dose recomendada, observaram-se sinais transitórios de dor e/ou tumefação no local de injeção, que, em alguns casos, persistiram até ao dia 32. Adicionalmente, observaram-se sinais transitórios atribuídos ao desconforto no local de injeção (dor), incluindo inquietação, abanar da cabeça, escavar o solo e breve diminuição da ingestão de alimento. Foram observadas erosões microscópicas da mucosa do piloro do abomaso com doses 3 e 5 vezes superiores à recomendada.
A administração repetida pode resultar em toxicidade gástrica. Foi observada ligeira degenerescência miocárdica em bovinos que receberam 5 a 6 vezes a dose recomendada.

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

Não aplicável.

3.12 Intervalos de segurança

Carne e vísceras: 50 dias.
Não é autorizada a administração a bovinos produtores de leite para 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.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Código ATCvet:

QJ01FA99

4.2 Propriedades farmacodinâmicas

A tulatromicina é um agente antimicrobiano macrólido semissintético, obtido a partir de um produto de fermentação. Distingue-se de muitos outros macrólidos por possuir uma longa duração de ação, devida, em parte, aos seus três grupos amina; por este motivo, foi-lhe atribuída a designação de subclasse química de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos de ação bacteriostática e inibem a biossíntese proteica essencial através da sua ligação seletiva ao RNA ribossómico bacteriano. Atuam estimulando a dissociação do peptidil-tRNA do ribossoma, durante o processo de translocação.

A tulatromicina apresenta atividade in vitro contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, os agentes bacterianos mais frequentemente associados à doença respiratória bovina. Foram observados aumentos dos valores da concentração mínima inibitória (CMI) em alguns isolados de *Histophilus somni*.

O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) definiu os pontos de corte (clinical breakpoints) de CMI para a tulatromicina contra *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* de origem respiratória bovina como ≤ 16 µg/ml (sensível) e ≥ 64 µg/ml (resistente). O CLSI publicou também pontos de corte clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4.ª ed., 2018). Nem a EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos normalizados para testar os agentes antibacterianos contra espécies de *Mycoplasma* de relevância veterinária e, por conseguinte, não foram estabelecidos critérios interpretativos.

A resistência aos macrólidos pode desenvolver-se por mutações nos genes que codificam o RNA ribossómico (rRNA) ou algumas proteínas ribossómicas; por modificação enzimática (metilação) do local-alvo no rRNA 23S, originando geralmente resistência cruzada com lincosamidas e estreptograminas do grupo B (resistência MLSB); por inativação enzimática; ou por efluxo de macrólidos. A resistência MLSB pode ser constitutiva ou induzível. Entre os agentes da DRB, a resistência pode codificada cromossomicamente ou por plasmídeos e pode ser transferível se associada a transposões, plasmídeos e elementos integrativos e conjugativos. Adicionalmente, a plasticidade genómica do *Mycoplasma* é aumentada pela transferência horizontal de grandes fragmentos cromossómicos.

Para além das suas propriedades antimicrobianas, a tulatromicina demonstra ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias em estudos experimentais. Em células polimorfonucleares bovinas (PMN; neutrófilos), a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a depuração de células apoptóticas por macrófagos. Reduz a produção dos mediadores pró-inflamatórios leucotrieno B4 e CXCL-8 e induz a produção do lípido anti-inflamatório e pró-resolutivo lipoxina A4.

O cetoprofeno é uma substância pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O cetoprofeno possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Nem todos os aspetos do seu mecanismo de ação são conhecidos. Os efeitos obtêm-se parcialmente pela inibição da síntese de prostaglandinas e leucotrienos por parte do cetoprofeno, atuando sobre a ciclooxigenase e a lipooxigenase, respetivamente. A formação de bradicinina é também inibida. O cetoprofeno inibe a agregação plaquetária.

4.3 Propriedades farmacocinéticas

Quando a tulatromicina foi coadministrada por via subcutânea na formulação combinada, a 2,5 mg/kg de peso corporal, a concentração máxima (C_{max}) no plasma foi de aproximadamente 0,4 µg/ml, alcançada cerca de 3 horas após a administração (T_{max}). Os picos de concentração foram seguidos por um declínio lento da exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente ($t_{1/2}$) de 85 horas no plasma.

Adicionalmente, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina–cetoprofeno, demonstrou-se que a $AUC_{(0-t)}$ da tulatromicina é bioequivalente à $AUC_{(0-t)}$ após injeção subcutânea da tulatromicina 100 mg/ml para bovinos. A combinação apresentou uma C_{max} de tulatromicina ligeiramente inferior e uma taxa de absorção diminuída, em comparação com a administração dos compostos separadamente.

Relativamente ao cetoprofeno, após a administração da combinação, a 3 mg de cetoprofeno/kg de peso corporal, a farmacocinética do cetoprofeno é determinada por cinética *flip-flop*. A C_{max} média no plasma foi de 2 µg/ml, alcançada, em média, às 4 horas. A semivida terminal do cetoprofeno é dominada pela absorção lenta e foi estimada em 6,8 horas.

Adicionalmente, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina–cetoprofeno, verificou-se um atraso na absorção, com uma menor concentração máxima de cetoprofeno e uma semivida de eliminação mais prolongada, em comparação com o composto administrado isoladamente.

O cetoprofeno, no medicamento veterinário combinado, é uma mistura racémica de dois enantiómeros, S(+) e R(-). Os modelos *in vitro* sugerem que o enantiómero S(+) é 250 vezes mais potente do que o enantiómero R(-). Em bovinos, foi relatada uma inversão de R-cetoprofeno para S-cetoprofeno de 31%, após administração intravenosa de R-cetoprofeno.

5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

5.1 Incompatibilidades principais

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

5.2 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 56 dias.

5.3 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

5.4 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de vidro âmbar de tipo I com rolha de borracha clorobutílica revestida com fluoropolímero e cápsula de alumínio.

Apresentações:
Caixa de cartão contendo 1 frasco de 50 ml.
Caixa de cartão contendo 1 frasco de 100 ml.
Caixa de cartão contendo 1 frasco de 250 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

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

6. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zoetis Portugal, Lda.

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

AIM n.º 1347/01/20DFVPT.

8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 15 de maio de 2020.

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

10/2026

10. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO PARA 50 ml, 100 ml e 250 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina	100 mg/ml
Cetoprofeno	120 mg/ml

3. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml
250 ml

4. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.



5. INDICAÇÕES

6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.

7. INTERVALOS DE SEGURANÇA

Intervalos de segurança:
Carne e vísceras: 50 dias.
Não é autorizada a administração a bovinos produtores de leite para 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.

8. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 56 dias.
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar até: …

9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

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

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

11. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"

USO VETERINÁRIO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

13. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zoetis Portugal, Lda.

14. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AIM n.º 1347/01/20DFVPT

15. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO DE 100 ml e 250 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina	100 mg/ml
Cetoprofeno	120 mg/ml

3. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.



4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Antes de administrar, ler o folheto informativo.

5. INTERVALOS DE SEGURANÇA

Intervalos de segurança:
Carne e vísceras: 50 dias.
Não é autorizada a administração a bovinos produtores de leite para 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.

6. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 56 dias, até: …

7. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

8. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zoetis Portugal, Lda.

9. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO DE 50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Draxxin Plus



2. INFORMAÇÕES QUANTITATIVAS SOBRE AS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 100 mg/ml
Cetoprofeno 120 mg/ml

3. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

4. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}
Após a primeira perfuração da embalagem, administrar no prazo de 56 dias, até: …

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

1. Nome do medicamento veterinário

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável para bovinos

2. Composição

Cada ml contém:

Substâncias ativas:
Tulatromicina 100 mg
Cetoprofeno 120 mg

Excipientes:
Monotioglicerol 5 mg

Solução límpida, incolor a amarela/amarelo-esverdeada. Isenta de partículas visíveis.

3. Espécies-alvo

Bovinos.



4. Indicações de utilização

Tratamento da doença respiratória bovina (DRB) associada a pirexia, devida a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensíveis à tulatromicina.

5. Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade às substâncias ativas, ou a algum dos excipientes.
Não administrar simultaneamente com outros macrólidos ou lincosamidas.
Não administrar a animais com lesões gastrointestinais, diátese hemorrágica, discrasia sanguínea ou com afeções hepáticas, renais ou cardíacas.

6. Advertências especiais

Este medicamento veterinário não contém qualquer conservante antimicrobiano.

Advertências especiais:
Ocorre resistência cruzada com outros macrólidos. Não administrar simultaneamente com antimicrobianos com um modo de ação semelhante, tais como outros macrólidos ou lincosamidas.

Precauções especiais para uma utilização segura nas espécies-alvo:
A administração do medicamento veterinário deve basear-se na identificação e em testes de sensibilidade do(s) agente(s) patogénico(s) alvo. Se tal não for possível, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica e no conhecimento da sensibilidade das bactérias alvo ao nível da exploração ou a nível local/regional. A administração do medicamento veterinário deve estar em conformidade com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais. A administração do medicamento veterinário fora das instruções do RCMV pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tulatromicina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outros macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, devido ao potencial de resistência cruzada (resistência MLSB).

Tendo em consideração que muitos AINEs possuem potencial para induzir ulceração gastrointestinal, especialmente em bovinos mais velhos e vitelos jovens, deve evitar-se a administração concomitante do medicamento veterinário com outros fármacos anti-inflamatórios (AINEs) ou fármacos anti-inflamatórios esteroides (por exemplo, corticosteroides), durante as primeiras 24 horas após o tratamento. Posteriormente, o tratamento concomitante com AINEs e fármacos anti-inflamatórios esteroides deve ser monitorizado de perto. A administração do medicamento veterinário (que contém cetoprofeno) em animais idosos ou em animais com menos de 6 semanas deve basear-se numa avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Evitar a administração em animais desidratados, hipovolémicos ou hipotensos que requeiram reidratação parentérica, uma vez que pode existir um potencial risco de nefrotoxicidade.

Deve evitar-se a injeção intra-arterial e intravenosa.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:
Este medicamento veterinário pode causar hipersensibilidade (alergia). As pessoas com hipersensibilidade conhecida à tulatromicina, ao cetoprofeno, ou aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Em caso de derrame acidental sobre a pele, lavar imediatamente com água e sabão.
Este medicamento veterinário pode causar efeitos adversos após exposição cutânea e autoinjeção. Tomar precauções para evitar o contacto com a pele e a autoinjeção acidental. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.
Os AINEs, como o cetoprofeno, podem afetar a fertilidade e ser prejudiciais para o feto. As mulheres grávidas, as mulheres que tencionem engravidar e os homens que planeiem ter filhos devem adotar extrema precaução ao manusear este medicamento veterinário.
Este medicamento veterinário é irritante para os olhos. Evitar o contacto com os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa. Se a irritação persistir, dirija-se a um médico e mostre-lhe o folheto informativo.
Lavar as mãos após a administração.

Precauções especiais para a proteção do ambiente:
Não aplicável.

Gestação e lactação:
Os estudos laboratoriais com tulatromicina em ratos e coelhos não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos. Os estudos com cetoprofeno em espécies de laboratório (ratos, murganhos e coelhos) não revelaram efeitos teratogénicos, mas foram observados efeitos na fertilidade, toxicidade materna e embriotoxidade. São conhecidos efeitos de classe dos AINEs e de outros inibidores das prostaglandinas na gestação e/ou no desenvolvimento embriofetal. A segurança da associação de tulatromicina e cetoprofeno na espécie-alvo não foi estabelecida durante a gestação e a lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:
Não administrar concomitantemente com outros diuréticos, medicamentos veterinários nefrotóxicos ou anticoagulantes.

Sobredosagem:
Com doses 3 e 5 vezes superiores à dose recomendada, observaram-se sinais transitórios de dor e/ou tumefação no local de injeção, que, em alguns casos, persistiram até ao dia 32. Adicionalmente, observaram-se sinais transitórios atribuídos ao desconforto no local de injeção (dor), incluindo inquietação, abanar da cabeça, escavar o solo e breve diminuição da ingestão de alimento. Foram observadas erosões microscópicas da mucosa do piloro do abomaso com doses 3 e 5 vezes superiores à recomendada.
A administração repetida pode resultar em toxicidade gástrica. Foi observada ligeira degenerescência miocárdica em bovinos que receberam 5 a 6 vezes a dose recomendada.

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

7. Eventos adversos

Bovinos:

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):
Dor no local de injeção[1]
Tumefação no local de injeção[1,2]
Reação no local de injeção[2]
Edema no local de injeção[2]
Fibrose no local de injeção[2]
Hemorragia no local de injeção[2]
Muito raros (<1 animal / 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas):
Alteração do trato digestivo
Alteração renal
Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, dispneia, colapso)[3]

[1] Pode persistir até 32 dias após a injeção.
[2] As reações patomorfológicas no local de injeção mantêm-se durante aproximadamente 32 dias após a injeção.
[3] Em caso de reação alérgica ou anafilática, deve ser administrado imediatamente tratamento sintomático apropriado.

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

Introdução no Mercado utilizando os detalhes de contacto no final deste folheto, ou através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): farmacovigilancia.vet@dgav.pt

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

Via subcutânea.
Uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso corporal e 3 mg de cetoprofeno/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/40 kg de peso corporal). Para o tratamento de bovinos com mais de 400 kg de peso corporal, dividir a dose de forma a que não sejam injetados mais de 10 ml num mesmo local.

9. Instruções com vista a uma administração correta

Para assegurar a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar a subdosagem.
Para qualquer doença respiratória, recomenda-se tratar os animais nos estadios iniciais da doença e avaliar a resposta ao tratamento nas 48 horas após a administração. Se os sinais clínicos de doença respiratória persistirem ou se agravarem, ou caso ocorra recaída, o tratamento deve ser alterado, utilizando outro antibiótico, e mantido até à resolução dos sinais clínicos.
Se se verificar uma temperatura corporal elevada persistente 24 horas após o início do tratamento, o médico veterinário responsável deverá avaliar a necessidade de tratamento antipirético adicional.

Ao tratar grupos de animais numa única sessão, utilizar uma agulha de extração colocada na rolha do frasco ou uma seringa automática, para evitar a perfuração excessiva da rolha. A agulha de extração deve ser removida após o tratamento.
A rolha pode ser puncionada com segurança até 20 vezes.

10. Intervalos de segurança

Carne e vísceras: 50 dias.

Não é autorizada a administração a bovinos produtores de leite para 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.

Não congelar.

Não administrar este medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de Exp. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 56 dias.

12. Precauções especiais de eliminação

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

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

Estas medidas destinam-se a ajudar a proteger o ambiente.

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

13. Classificação dos medicamentos veterinários

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

AIM n.º 1347/01/20DFVPT.

Tamanhos de embalagem:
Caixa de cartão contendo 1 frasco de 50 ml.
Caixa de cartão contendo 1 frasco de 100 ml.
Caixa de cartão contendo 1 frasco de 250 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

10/2026

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

16. Detalhes de contacto

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e detalhes de contacto para comunicar suspeitas de eventos adversos:
Zoetis Portugal, Lda.
Lagoas Park – Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal
Tel: + 351 21 042 72 00
zoetis.portugal@zoetis.com

Fabricante responsável pela libertação do lote:
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. Camprodón s/n, Finca La Riba.
17813 Vall de Bianya (Gerona)
Espanha

17. Outras informações

Farmacodinâmica:
A tulatromicina é um agente antimicrobiano macrólido semissintético, obtido a partir de um produto de fermentação. Distingue-se de muitos outros macrólidos por possuir uma longa duração de ação, devida, em parte, aos seus três grupos amina; por este motivo, foi-lhe atribuída a designação de subclasse química de triamilida.

Os macrólidos são antibióticos de ação bacteriostática e inibem a biossíntese proteica essencial através da sua ligação seletiva ao RNA ribossómico bacteriano. Atuam estimulando a dissociação do peptidil-tRNA do ribossoma, durante o processo de translocação.

A tulatromicina apresenta atividade in vitro contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, os agentes bacterianos mais frequentemente associados à doença respiratória bovina. Foram observados aumentos dos valores da concentração mínima inibitória (CMI) em alguns isolados de *Histophilus somni*.

O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) definiu os pontos de corte (clinical breakpoints) de CMI para a tulatromicina contra *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* de origem respiratória bovina como ≤ 16 µg/ml (sensível) e ≥ 64 µg/ml (resistente). O CLSI publicou também pontos de corte clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4.ª ed., 2018). Nem a EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos normalizados para testar os agentes antibacterianos contra espécies de *Mycoplasma* de relevância veterinária e, por conseguinte, não foram estabelecidos critérios interpretativos.

A resistência aos macrólidos pode desenvolver-se por mutações nos genes que codificam o RNA ribossómico (rRNA) ou algumas proteínas ribossómicas; por modificação enzimática (metilação) do local-alvo no rRNA 23S, originando geralmente resistência cruzada com lincosamidas e estreptograminas do grupo B (resistência MLSB); por inativação enzimática; ou por efluxo de macrólidos. A resistência MLSB pode ser constitutiva ou induzível. Entre os agentes da DRB, a resistência pode codificada cromossomicamente ou por plasmídeos e pode ser transferível se associada a transposões, plasmídeos e elementos integrativos e conjugativos. Adicionalmente, a plasticidade genómica do *Mycoplasma* é aumentada pela transferência horizontal de grandes fragmentos cromossómicos.

Para além das suas propriedades antimicrobianas, a tulatromicina demonstra ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias em estudos experimentais. Em células polimorfonucleares bovinas (PMN; neutrófilos), a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a depuração de células apoptóticas por macrófagos. Reduz a produção dos mediadores pró-inflamatórios leucotrieno B4 e CXCL-8 e induz a produção do lípido anti-inflamatório e pró-resolutivo lipoxina A4.

O cetoprofeno é uma substância pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O cetoprofeno possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Nem todos os aspetos do seu mecanismo de ação são conhecidos. Os efeitos obtêm-se parcialmente pela inibição da síntese de prostaglandinas e leucotrienos por parte do cetoprofeno, atuando sobre a ciclooxigenase e a

lipooxigenase, respetivamente. A formação de bradicinina é também inibida. O cetoprofeno inibe a agregação plaquetária.

Farmacocinética:
Quando a tulatromicina foi coadministrada por via subcutânea na formulação combinada, a 2,5 mg/kg de peso corporal, a concentração máxima (C_{max}) no plasma foi de aproximadamente 0,4 µg/ml, alcançada cerca de 3 horas após a administração (T_{max}). Os picos de concentração foram seguidos por um declínio lento da exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente ($t_{1/2}$) de 85 horas no plasma.

Adicionalmente, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina–cetoprofeno, demonstrou-se que a $AUC_{(0-t)}$ da tulatromicina é bioequivalente à $AUC_{(0-t)}$ após injeção subcutânea da tulatromicina 100 mg/ml para bovinos. A combinação apresentou uma C_{max} de tulatromicina ligeiramente inferior e uma taxa de absorção diminuída, em comparação com a administração dos compostos separadamente.

Relativamente ao cetoprofeno, após a administração da combinação, a 3 mg de cetoprofeno/kg de peso corporal, a farmacocinética do cetoprofeno é determinada por cinética *flip-flop*. A C_{max} média no plasma foi de 2 µg/ml, alcançada, em média, às 4 horas. A semivida terminal do cetoprofeno é dominada pela absorção lenta e foi estimada em 6,8 horas.

Adicionalmente, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina–cetoprofeno, verificou-se um atraso na absorção, com uma menor concentração máxima de cetoprofeno e uma semivida de eliminação mais prolongada, em comparação com o composto administrado isoladamente.

O cetoprofeno, no medicamento veterinário combinado, é uma mistura racémica de dois enantiómeros, S(+) e R(-). Os modelos *in vitro* sugerem que o enantiómero S(+) é 250 vezes mais potente do que o enantiómero R(-). Em bovinos, foi relatada uma inversão de R-cetoprofeno para S-cetoprofeno de 31%, após administração intravenosa de R-cetoprofeno.