

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulaxa 25 mg/ml solução injetável para suínos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 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, incolor a ligeiramente amarelada ou acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Suínos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies alvo

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória suína (SRD) 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 de o medicamento veterinário ser administrado. 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 casos de hipersensibilidade aos antibióticos macrólidos ou a qualquer um 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 a utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada em testes de suscetibilidade de bactérias isoladas dos animais. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica local (regional, a nível de exploração pecuária) referente à suscetibilidade das bactérias-alvo.

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

O uso do medicamento veterinário fora das indicações do RCM pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tularomicina 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 tularomicina é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tularomicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele. Em caso de exposição acidental da pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Este medicamento veterinário pode causar reações de hipersensibilidade (alergia). As pessoas com hipersensibilidade conhecida à tularomicina devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Lavar as mãos depois de administrar.

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

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Estão presentes reações patomorfológicas (incluindo alterações reversíveis congestivas, edema, fibrose e hemorragias) 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 durante a gestação e a lactação não foi determinada. 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

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tultromicina/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.

Para 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 a subdosagem. A tampa pode ser perfurada com segurança até 20 vezes. Ao tratar grupos de animais de uma só vez, utilizar uma agulha de extração que tenha sido colocada na tampa do frasco para evitar a perfuração excessiva da rolha. A agulha de extração deve ser removida após o tratamento.

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 IMUNOLÓGICAS

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-RNA_t do ribossoma durante o processo de translocação.

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

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

A resistência aos macrólidos pode desenvolver-se através de mutação em genes codificadores do RNA ribossomal (RNA_r) ou de algumas proteínas ribossomais; através de modificação enzimática (metilação) do local alvo RNA_r 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, para além das propriedades antimicrobianas, demonstra ter ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMNs; neutrófilos) dos bovinos e suínos, a tulatromicina promove a apoptose (morte celular programada) e a eliminação das células apoptóticas por parte dos macrófagos. Isto reduz a produção dos mediadores proinflamatórios leucotrieno B₄ e o CXCL-8 e induz a produção do lípido lipopoxina A₄, anti-inflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

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 detetadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infeção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente ($t_{1/2}$) de 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* (V_{ss}), determinado depois da administração intravenosa foi de 13,2 l/kg. Depois da administração intramuscular a suínos, a biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 88%.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Propilenoglicol
Monotioglicerol
Ácido cítrico
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de 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 qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Caixa de cartão contendo frascos de vidro transparente de tipo I, de 50 ml, 100 ml ou 250 ml, com rolha de borracha laminada de clorobutilo/butilo de tipo I, e tampa de alumínio com abas de plástico flip-off rasgáveis.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia.

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

1226/02/20DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 24 de agosto de 2020.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Setembro de 2021.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulaxa 25 mg/ml solução injetável para suínos Tulatromicina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

1 ml contém 25 mg de tulatromicina

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

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

Via de administração: IM.

Dose:

1 ml do medicamento veterinário/10 kg peso corporal

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo(s) de segurança:

Carne e vísceras: 13 dias.

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

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

Após abertura administrar até:

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

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

Eliminação: 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

MVG

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

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

1226/02/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulaxa 25 mg/ml solução injetável para suínos
Tulatromicina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

1 ml contém 25 mg de tulatromicina

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

Antes de administrar, ler o folheto informativo.
Via de administração: IM.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

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

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

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

Após abertura, administrar até:

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

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”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

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

1226/02/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

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

RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulaxa 25 mg/ml solução injetável para suínos
Tulatromicina



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

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

6. NÚMERO DO LOTE

Lot

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP:
Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias.
Após abertura, administrar até:

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

USO VETERINÁRIO

FOLHETO INFORMATIVO:
Tulaxa 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 e libertação de lotes:
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tulaxa 25 mg/ml solução injetável para suínos
Tulatromicina

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

1 ml contém

Substância ativa:

Tulatromicina 25 mg

Excipiente:

Monotioglicerol 5 mg

Solução transparente, incolor a ligeiramente amarelada ou acastanhada.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

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 no grupo deve ser confirmada antes de o medicamento veterinário ser administrado. 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 casos de hipersensibilidade aos antibióticos macrólidos ou a qualquer um dos excipientes.

6. REAÇÕES ADVERSAS

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

Caso detete quaisquer efeitos indesejáveis mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou se pensa que o medicamento veterinário não foi eficaz, informe o seu médico veterinário.

Alternativamente, pode reportar através do sistema nacional de farmacovigilância veterinária: farmacovigilancia.vet@dgav.pt.

7. ESPÉCIES-ALVO

Suíños.



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

Uma injeção única, por via intramuscular, de 2,5 mg de tultromicina/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

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

Para garantir a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar subdosagem. A tampa pode ser perfurada com segurança até 20 vezes. Ao tratar grupos de animais de uma só vez, utilize uma agulha de extração que tenha sido colocada na tampa do frasco para evitar a perfuração excessiva da rolha. Após o tratamento, a agulha de extração deve ser removida.

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 qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem.

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

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.

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 do medicamento veterinário deve ser baseada em testes de suscetibilidade de bactérias isoladas dos animais. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica local (regional, a nível de exploração pecuária) referente à suscetibilidade das bactérias-alvo.

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

O uso do medicamento veterinário, fora das indicações do folheto informativo, pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tultromicina 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 tultromicina é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com água limpa.

A tultromicina pode provocar sensibilização por contacto com a pele. Em caso de exposição acidental da pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Este medicamento poderá causar reações de hipersensibilidade (alergia). As pessoas com hipersensibilidade conhecida à tultatromicina devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Lavar as mãos depois de administrar.

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

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 durante a gestação e a lactação não foi determinada. 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):

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:

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 veterinários não devem ser eliminados nos esgotos domésticos. Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos que já não são necessários. Essas medidas devem ajudar a proteger o meio ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Setembro de 2021.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

A tultatromicina 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-RNA do ribossoma durante o processo de translocação.

A tulatromicina possui atividade *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, e contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, microrganismos que são os agentes com maior frequência associados às doenças respiratórias dos 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 $\mu\text{g/ml}$ suscetível e ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origem respiratória suína, o *breakpoint* suscetível é estabelecido em ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. O CLSI também publicou *breakpoint* clínicos para a tulatromicina com base num método de difusão em disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). 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 MLSB); através de inativação enzimática; ou através de efluxo de macrólidos. A resistência MLSB 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, anti-inflamatório e mediador da resolução dos processos inflamatórios.

Nos suínos, o perfil farmacocinético da tulatromicina, quando administrada na forma de uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal por via intramuscular, caracterizou-se também por uma absorção rápida e extensa, seguida de uma distribuição elevada e de uma eliminação lenta. Registou-se uma concentração máxima (C_{max}) no plasma de aproximadamente 0,6 $\mu\text{g/ml}$, atingida cerca de 30 minutos depois da administração (T_{max}). As concentrações de tulatromicina detetadas em homogeneizado de pulmão foram consideravelmente superiores às existentes no plasma. Existe uma forte evidência de acumulação substancial de tulatromicina nos neutrófilos e nos macrófagos alveolares. No entanto, a concentração de tulatromicina *in vivo* no local de infeção do pulmão não é conhecida. As concentrações máximas foram seguidas de uma diminuição lenta na exposição sistémica, com uma semivida de eliminação aparente (t_{1/2})

de 91 horas no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas foi baixa, aproximadamente 40%. O volume de distribuição no *steady-state* (V_{ss}), determinado depois da administração intravenosa foi de 13,2 l/kg. Depois da administração intramuscular a suínos, a biodisponibilidade da tulatromicina foi aproximadamente 88%.

Apresentações:

Caixa de cartão contendo frascos de vidro transparente de tipo I, de 50 ml, 100 ml ou 250 ml, com rolha de borracha laminada de clorobutilo/butilo de tipo I, e tampa de alumínio com abas de plástico flip-off rasgáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.