



ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO



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

Excipiente:

Monotioglicerol	5 mg
-----------------	------

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução transparente a amarelo/amarelo esverdeada. Livre de partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Bovinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

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

4.3 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 4.4).

Não administrar a animais com lesões gastrointestinais, diátese hemorrágica, discrasia sanguínea ou doença hepática, renal ou cardíaca.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Pode ocorrer resistência cruzada com outros macrólidos. Não administrar simultaneamente com antimicrobianos com modo de ação similar como outros macrólidos ou lincosamidas.

4.5 Precauções especiais de utilização

Este medicamento veterinário não contém qualquer conservante antimicrobiano.

Precauções especiais para a utilização em animais

A administração deste medicamento veterinário deve ser baseada em testes de sensibilidade e

identificação do(s) agente(s) patogénico(s) alvo. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica local e conhecimento da sensibilidade das bactérias alvo a nível da exploração ou a nível local/regional.

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

A administração deste medicamento veterinário fora das instruções constantes do RCM 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 para resistência cruzada (resistência MLSB).

Devido ao potencial de muitos AINEs para induzir ulceração gastrointestinal, especialmente em bovinos mais velhos e vitelos jovens, a administração concomitante deste medicamento veterinário com outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou anti-inflamatórios esteroides (p.ex. corticosteroides) deve ser evitada nas primeiras 24 horas do tratamento. Depois, o tratamento simultâneo com AINEs e anti-inflamatórios esteroides deve ser cuidadosamente monitorizado. A administração do medicamento veterinário (que contém cetoprofeno) em animais mais velhos ou com menos de 6 semanas deve ser baseada numa análise de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Evitar a administração a animais desidratados, hipovolêmicos ou hipotensos que requeiram reidratação parenteral, pois pode haver um risco potencial de toxicidade renal.

Deve ser evitada a administração por 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 a tultatromicina, cetoprofeno, ou a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Em caso de derrame acidental sobre a pele, lavar imediatamente com sabão e água.
- Este medicamento veterinário pode causar eventos adversos após exposição cutânea e autoinjeção. Deve ter-se cuidado 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 prejudicar o feto. Mulheres grávidas, mulheres que estejam a tentar engravidar e homens que planeiem ter filhos, devem ter extremo cuidado 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 persistir a irritação ocular, consulte um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.
- Lavar as mãos depois de administrar.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

A administração subcutânea causa, muito frequentemente, no local de injeção reações dolorosas e tumefação transitórias que podem persistir até 32 dias. Reações patomorfológicas no local de injeção (incluindo alterações reversíveis congestivas, edema, fibrose e hemorrágicas), estão presentes durante aproximadamente 32 dias após a administração.

Tal como com todos os AINEs, devido à sua ação de inibição da síntese das prostaglandinas, pode haver em alguns animais intolerância gástrica ou renal.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

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

Os estudos de laboratório com tultromicina efetuados em ratos e em coelhos não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos. Estudos realizados em espécies de laboratório (ratos, murganhos e coelhos) não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogénicos, mas foram observados efeitos na fertilidade, toxicidade maternal e embriotoxicidade. São conhecidos eventos adversos relacionados com a administração de AINEs e outros inibidores da prostaglandina na gestação e/ou no desenvolvimento embriofetal. A segurança da administração na espécie-alvo da tultromicina e cetoprofeno em associação 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

Não administrar simultaneamente com outros diuréticos, medicamentos veterinários nefrotóxicos e anticoagulantes.

4.9 Posologia e via de administração

Via subcutânea.

Uma injeção única, por via subcutânea, de 2,5 mg de tultromicina/kg de peso corporal e 3 mg de cetoprofeno/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/40 kg de peso corporal). Para tratamento de bovinos com peso corporal superior a 400 kg a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 10 ml no mesmo local. Para assegurar a administração da dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível, de forma a evitar a subdosagem.

Em qualquer doença respiratória recomenda-se tratar os animais numa fase precoce da doença e avaliar a resposta ao tratamento nas 48 horas após a administração. Se os sinais clínicos da doença respiratória persistirem ou aumentarem, ou se ocorrer uma recidiva, o tratamento deve ser alterado para um outro antibiótico e continuar até que os sinais clínicos desapareçam.

Se a temperatura corporal estiver persistentemente elevada 24 horas após o início do tratamento, o médico veterinário assistente deve avaliar a necessidade de fazer tratamento antipirético adicional.

A rolha de borracha pode ser perfurada em segurança até 20 vezes. Quando se tratam animais em grupo de uma só vez, recomenda-se a utilização de uma agulha de extração colocada na rolha do frasco ou uma seringa automática de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente. A agulha de extração deve ser retirada do frasco no final do tratamento.

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

Em doses três e cinco vezes superiores à recomendada, os sinais transitórios no local de injeção de dor e/ou tumefação podem nalguns casos persistir até 32 dias. Adicionalmente, foram observados alguns sinais transitórios atribuíveis a desconforto (dor) no local de injeção e que incluíram inquietação, sacudir a cabeça, raspar o solo e uma diminuição ligeira da ingestão de alimentos. Em doses três e cinco vezes superiores à recomendada foram observadas erosões microscópicas da mucosa do piloro do abomaso. A administração repetida pode resultar em toxicidade gástrica. Quando se administraram doses 5 a 6 vezes superiores à recomendada observou-se nos bovinos uma ligeira degenerescência do miocárdio.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: 50 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: Macrólidos, em associação com outras substâncias.

Código ATCvet: QJ01FA99

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A tularomicina é um antimicrobiano macrólido semi-sintético 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 isso, 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 tularomicina possui atividade *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, que são os microrganismos patogénicos com maior frequência associados à doença respiratória dos bovinos. Foram detetados valores de concentração inibitória mínima (CIM) aumentados em algumas estirpes isoladas de *Histophilus somni*

O *Clinical and Laboratory Standards Institute* CLSI estabeleceu as CIM dos *breakpoints* clínicos para a tularomicina contra *M. haemolytica*, *P. multocida* e *Histophilus somni* de origem respiratória bovina em $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ para sensível e $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ para resistente. O CLSI publicou também *breakpoints* clínicos para tularomicina com base num método de difusão em disco (CLSI, documento VET08, 4ª edição, 2018). Nem o EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos padrão para testar agentes antimicrobianos contra as espécies *Mycoplasma* em veterinária e, como tal, não foi estabelecido qualquer critério de interpretação.

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 entre os agentes patogénicos da DRB pode ser cromossómica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões, plasmídeos, elementos conjugativos integrativos. Adicionalmente, a plasticidade genómica do *Mycoplasma* é aumentada pela transferência horizontal de grandes fragmentos cromossómicos.

Em estudos experimentais, a tularomicina, para além das propriedades antimicrobianas, demonstra ter ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Nas células polimorfonucleares (PMNs; neutrófilos) dos bovinos, a tularomicina 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.

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 aspectos de seu mecanismo de ação são conhecidos. Os efeitos são obtidos parcialmente pela inibição da síntese de prostaglandina e leucotrieno pelo cetoprofeno, atuando sobre a ciclooxigenase e lipoxigenase, respetivamente. A formação de bradicinina também é inibida. O cetoprofeno inibe a agregação de trombócitos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando administrada por via subcutânea na forma combinada, na dose de 2,5 mg de tulatromicina / kg de peso corporal, a concentração máxima (C_{max}) no plasma foi de aproximadamente 0,4 µg/ml, atingida cerca de 3 horas após a administração (T_{max}). O pico de concentração foi seguido por diminuição lenta na exposição sistémica com uma semivida de eliminação aparente ($t_{1/2}$) de 85 horas no plasma.

Além disso, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina-cetoprofeno, a AUC_{0-t} de tulatromicina mostrou ser bioequivalente à AUC_{0-t} após injeção subcutânea de tulatromicina 100 mg / ml para bovinos. A combinação teve uma C_{max} de tulatromicina ligeiramente mais baixa e a taxa de absorção diminuiu em comparação com a administração dos compostos separadamente.

Em relação ao cetoprofeno, após administração na forma combinada, na dose de 3 mg de cetoprofeno / kg de peso corporal, a farmacocinética do cetoprofeno é dirigida por cinética *flip-flop*. A C_{max} média no plasma foi de 2 µg / ml, atingida em 4 horas em média. A semivida terminal do cetoprofeno distingue-se por uma absorção lenta e foi estimada em 6,8 horas.

Além disso, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina-cetoprofeno, houve um atraso na absorção, com um pico de concentração de cetoprofeno mais baixo e uma semivida de eliminação mais longa, em comparação com o composto isolado.

O cetoprofeno na forma combinada é uma mistura racémica de dois enantiómeros, S (+) e R (-). Os modelos *in vitro* sugerem que o enantiómero S (+) é 250 vezes mais potente que o enantiómero R (-). Em bovinos, foi reportado que a inversão de R-cetoprofeno em S-cetoprofeno é de 31% após a administração intravenosa de R-cetoprofeno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Monotioglicerol
Propilenoglicol
Ácido cítrico (E-330)
Ácido clorídrico, concentrado (*para ajuste de pH*)
Hidróxido de sódio (*para ajuste de pH*)
Pirrolidona
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades principais

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 acondicionamento primário: 56 dias



6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de vidro de tipo I com uma tampa de borracha de clorobutilo revestida com polímero fluorado e selada com uma 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.

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

Zoetis Portugal, Lda.
Lagoas Park – Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
PORTUGAL

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

1347/01/20DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 15 de maio de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maior de 2020

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.



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 VETERINÁRIODraxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável para bovinos
tulatromicina /cetoprofeno**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**Tulatromicina 100 mg/ml
Cetoprofeno 120 mg/ml**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM50 ml
100 ml
250 ml**5. ESPÉCIES-ALVO**

Bovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea.

Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA**Intervalo(s) de segurança:**

Carne e vísceras: 50 dias.

Leite : 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.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**10. PRAZO DE VALIDADE**



EXP {mês/ano}

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 56 dias.

Após abertura do frasco, administrar até:

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

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

Eliminação: ler o folheto informativo.

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

USO VETERINÁRIO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Zoetis Portugal, Lda.
Lagoas Park – Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
PORTUGAL

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

1347/01/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot {número}



INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco {100 ml / 250 ml }

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Tulatromicina 100 mg/ml
Cetoprofeno 120 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 ml
250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Intervalo(s) de segurança:

Carne e vísceras: 50 dias.

Leite : 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.

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

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}



Após abertura do frasco administrar no prazo de 56 dias, até:

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

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

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

USO VETERINÁRIO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

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

Zoetis Portugal, Lda.
Lagoas Park – Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
PORTUGAL

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

1347/01/20DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco (50 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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



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

Tulatromicina	100 mg/ml
Cetoprofeno	120 mg/ml

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

50 ml

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

SC

5. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Intervalo(s) de segurança:

Carne e vísceras: 50 dias.

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

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

6. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

Após abertura do frasco administrar no prazo de 56 dias, até:

8. MENÇÃO “USO VETERINÁRIO”

USO VETERINÁRIO



B. FOLHETO INFORMATIVO



FOLHETO INFORMATIVO :

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

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:

Zoetis Portugal, Lda.
Lagoas Park – Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
PORTUGAL

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. Camprodón, s/nº Finca La Riba
17813 Vall de Bianya (Gerona)
ESPANHA

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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

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

Cada ml contém:

Substâncias ativas:

Tulatromicina 100 mg
Cetoprofeno 120 mg

Excipiente:

Monotioglicerol 5 mg

Solução injetável transparente a amarelo/amarelo esverdeada. Livre de partículas visíveis.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento da doença respiratória dos bovinos (DRB) associada a pirexia e 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 doença hepática, renal ou cardíaca.

6. REAÇÕES ADVERSAS

A administração subcutânea causa, muito frequentemente, no local de injeção reações dolorosas e tumefação transitórias que podem persistir até 32 dias. Reações patomorfológicas no local de injeção (incluindo alterações reversíveis congestivas, edema, fibrose e hemorrágicas), estão presentes durante aproximadamente 32 dias após a administração.

Tal como com todos os AINEs, devido à sua ação de inibição da síntese das prostaglandinas, pode haver em alguns animais intolerância gástrica ou renal.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

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

Alternativamente pode notificar através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): farmacovigilancia.vet@dgav.pt.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos.



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

Via subcutânea.

Uma injeção única, por via 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 tratamento de bovinos com peso corporal superior a 400 kg a dose deverá ser dividida de modo a não administrar mais de 10 ml no mesmo local.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Para assegurar a administração da dose correta, o peso corporal deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível, de forma a evitar a subdosagem.

Em qualquer doença respiratória recomenda-se tratar os animais numa fase precoce da doença e avaliar a resposta ao tratamento nas 48 horas após a administração. Se os sinais clínicos da doença respiratória persistirem ou aumentarem, ou se ocorrer uma recidiva, o tratamento deve ser alterado para um outro antibiótico e continuar até que os sinais clínicos desapareçam.

Se a temperatura corporal estiver persistentemente elevada 24 horas após o início do tratamento, o médico veterinário assistente deve avaliar a necessidade de fazer tratamento antipirético adicional.

Quando se tratam animais em grupo de uma só vez, recomenda-se a utilização de uma agulha de extração colocada na rolha do frasco ou uma seringa automática de modo a evitar que a rolha de borracha seja perfurada excessivamente. A agulha de extração deve ser retirada do frasco no final do tratamento.

A rolha de borracha pode ser perfurada em segurança até 20 vezes.

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 50 dias.

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

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

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não congelar.

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

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 56 dias.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Este medicamento veterinário não contém qualquer conservante antimicrobiano.

Advertências especiais para cada espécie alvo

Pode ocorrer resistência cruzada com outros macrólidos. Não administrar simultaneamente com antimicrobianos com modo de ação similar como outros macrólidos ou lincosamidas.

Precauções especiais para a utilização em animais

A administração deste medicamento veterinário deve ser baseada em testes de sensibilidade e identificação do(s) agente(s) patogénico(s) alvo. Caso não seja possível fazê-lo, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica local e conhecimento da sensibilidade das bactérias alvo a nível da exploração ou a nível local/regional. A administração do medicamento veterinário deve ter em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais relativas à utilização de antimicrobianos. A administração deste medicamento veterinário fora das instruções constantes do folheto informativo pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tularomicina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outros macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B devido ao potencial para resistência cruzada (resistência MLSB).

Devido ao potencial de muitos AINEs para induzir ulceração gastrointestinal, especialmente em bovinos mais velhos e vitelos jovens, a administração concomitante deste medicamento veterinário com outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou anti-inflamatórios esteroides (p.ex. corticosteroides) deve ser evitada nas primeiras 24 horas do tratamento. Depois, o tratamento simultâneo com AINEs e anti-inflamatórios esteroides deve ser cuidadosamente monitorizado. A administração do medicamento veterinário (que contém cetoprofeno) em animais mais velhos ou com menos de 6 semanas deve ser baseada numa análise de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Evitar a administração a animais desidratados, hipovolêmicos ou hipotensos que requeiram reidratação parenteral, pois pode haver um risco potencial de toxicidade renal.

Deve ser evitada a administração por 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 a tultromicina, cetoprofeno, ou a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Em caso de derrame acidental sobre a pele, lavar imediatamente com sabão e água.

Este medicamento veterinário pode causar eventos adversos após exposição cutânea e autoinjeção. Deve ter-se cuidado 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 prejudicar o feto. Mulheres grávidas, mulheres que estejam a tentar engravidar e homens que planeiem ter filhos, devem ter extremo cuidado 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 persistir a irritação ocular, consulte um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Lavar as mãos depois de administrar.

Gestação e lactação

Os estudos de laboratório com tultromicina efetuados em ratos e em coelhos não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos. Estudos realizados em espécies de laboratório (ratos, murganhos e coelhos) não revelaram evidência de quaisquer efeitos teratogénicos, mas foram observados efeitos na fertilidade, toxicidade maternal e embriotoxicidade. São conhecidos eventos adversos relacionados com a administração de AINEs e outros inibidores da prostaglandina na gestação e/ou no desenvolvimento embrionário. A segurança da administração na espécie-alvo da tultromicina e cetoprofeno em associação 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

Não administrar simultaneamente com outros diuréticos, medicamentos veterinários nefrotóxicos e anticoagulantes.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Em doses três e cinco vezes superiores à recomendada, os sinais transitórios no local de injeção de dor e/ou tumefação podem nalguns casos persistir até 32 dias. Adicionalmente, foram observados alguns sinais transitórios atribuíveis a desconforto (dor) no local de injeção e que incluíram inquietação, sacudir a cabeça, raspar o solo e uma diminuição ligeira da ingestão de alimentos. Em doses três e cinco vezes superiores à recomendada foram observadas erosões microscópicas da mucosa do piloro do abomaso. A administração repetida pode resultar em toxicidade gástrica. Quando se administraram doses 5 a 6 vezes superiores à recomendada observou-se nos bovinos uma ligeira degenerescência do miocárdio.

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 DESPÉRDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

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

Maio de 2020

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Propriedades farmacodinâmicas

A tulatromicina é um antimicrobiano macrólido semi-sintético 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 isso, a esta subclasse de compostos foi dada a designação de triamilida.

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

A tulatromicina possui atividade *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, que são os microrganismos patogénicos com maior frequência associados à doença respiratória dos bovinos. Foram detetados valores de concentração inibitória mínima (CIM) aumentados em algumas estirpes isoladas de *Histophilus somni*

O *Clinical and Laboratory Standards Institute* CLSI estabeleceu as CIM dos *breakpoints* clínicos para a tulatromicina contra *M. haemolytica*, *P. multocida* e *Histophilus somni* de origem respiratória bovina em $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ para sensível e $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ para resistente. O CLSI publicou também *breakpoints* clínicos para tulatromicina com base num método de difusão em disco (CLSI, documento VET08, 4ª edição, 2018). Nem o EUCAST nem o CLSI desenvolveram métodos padrão para testar agentes antimicrobianos contra as espécies *Mycoplasma* em veterinária e, como tal, não foi estabelecido qualquer critério de interpretação.

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 entre os agentes patogénicos da DRB pode ser cromossómica ou mediada por plasmídeos e pode ser transferível quando associada a transposões, plasmídeos, elementos conjugativos integrativos. Adicionalmente, 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, 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.

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 aspectos de seu mecanismo de ação são conhecidos. Os efeitos são obtidos parcialmente pela inibição da síntese de prostaglandina e leucotrieno pelo cetoprofeno, atuando sobre a ciclooxigenase e lipoxigenase, respetivamente. A formação de bradicinina também é inibida. O cetoprofeno inibe a agregação de trombócitos.

Propriedades farmacocinéticas



Quando administrada por via subcutânea na forma combinada, na dose de 2,5 mg de tulatromicina / kg de peso corporal, a concentração máxima (C_{max}) no plasma foi de aproximadamente 0,4 µg/ml, atingida cerca de 3 horas após a administração (T_{max}). O pico de concentração foi seguido por diminuição lenta na exposição sistémica com uma semivida de eliminação aparente ($t_{1/2}$) de 85 horas no plasma.

Além disso, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina-cetoprofeno, a AUC_{0-t} de tulatromicina mostrou ser bioequivalente à AUC_{0-t} após injeção subcutânea de tulatromicina 100 mg / ml para bovinos. A combinação teve uma C_{max} de tulatromicina ligeiramente mais baixa e a taxa de absorção diminuiu em comparação com a administração dos compostos separadamente.

Em relação ao cetoprofeno, após administração na forma combinada, na dose de 3 mg de cetoprofeno / kg de peso corporal, a farmacocinética do cetoprofeno é dirigida por cinética *flip-flop*. A C_{max} média no plasma foi de 2 µg / ml, atingida em 4 horas em média. A semivida terminal do cetoprofeno distingue-se por uma absorção lenta e foi estimada em 6,8 horas.

Além disso, após injeção subcutânea da combinação tulatromicina-cetoprofeno, houve um atraso na absorção, com um pico de concentração de cetoprofeno mais baixo e uma semivida de eliminação mais longa, em comparação com o composto isolado.

O cetoprofeno na forma combinada é uma mistura racémica de dois enantiómeros, S (+) e R (-). Os modelos *in vitro* sugerem que o enantiómero S (+) é 250 vezes mais potente que o enantiómero R (-). Em bovinos, foi reportado que a inversão de R-cetoprofeno em S-cetoprofeno é de 31% após a administração intravenosa de R-cetoprofeno.

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.