

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

ZUPREVO 180 mg/ml solução injetável para bovinos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém

### Substância ativa:

Tildipirosina 180 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução amarelada límpida.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Espécie alvo

Bovinos.

### 4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies alvo

Tratamento e prevenção da doença respiratória bovina (BRD) associada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* sensíveis à tildipirosina.

A presença da doença na exploração deve ser confirmada antes do tratamento preventivo.

### 4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade a antibióticos macrólidos ou a algum dos excipientes. Não administrar simultaneamente com outros macrólidos ou lincosamidas (ver secção 4.8)

### 4.4 Advertências especiais

Não existem.

### 4.5 Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais para utilização em animais

Sempre que possível, a administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade.

Aquando da administração do medicamento veterinário devem ser tidas em consideração as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

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

A tildipirosina pode provocar sensibilização por contacto com a pele. Caso ocorra contacto acidental com a pele, esta deve ser lavada imediatamente com sabão e água. Caso ocorra contacto com os olhos, enxaguar imediatamente com água limpa.

Lavar as mãos após administração.

Devem ser tomadas precauções de forma a evitar a autoinjeção acidental, pois estudos toxicológicos em animais laboratoriais demonstraram efeitos cardiovasculares após administração intramuscular da tildipirosina. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Não utilizar seringas automáticas que não tenham sistema adicional de proteção.

#### **4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)**

Em casos muito raros, pode ocorrer reações de choque anafilático com um resultado potencialmente fatal.

É bastante comum nos animais tratados dor aquando da injeção e tumefações no local de injeção. Nos animais, as tumefações no local de injeção podem estar associadas com dor à palpação durante um dia, após a administração do volume de injeção máximo recomendado de 10 ml. As tumefações são transitórias e normalmente regridem completamente em 7 a 16 dias; em animais as tumefações podem persistir até 21 dias.

As reações patomorfológicas no local de injeção regridem completamente em 35 dias.

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

- muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

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

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação ou lactação. Contudo, nos estudos laboratoriais, não houve evidência de desenvolvimento seletivo ou de efeitos na reprodução. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

#### **4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Existe resistência cruzada com outros macrólidos. Assim, o medicamento veterinário não deve ser administrado com antimicrobianos que tenham o mecanismo de ação semelhante tais como outros macrólidos ou lincosamidas.

#### **4.9 Posologia e via de administração**

Administração subcutânea.

Uma única administração de 4 mg tildipirosina/kg de peso corporal (equivalente a 1ml/45 kg de peso corporal).

Para o tratamento de bovinos com mais de 450 kg de peso corporal, a dose deve ser dividida de modo que não seja injetado mais do que 10 ml num local.

A tampa de borracha do frasco pode ser perfurada com segurança até 20 vezes. De outro modo, é recomendada a utilização de uma seringa multidose.

De forma a assegurar uma correta dosagem, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar subdosagens.

Recomenda-se que os animais sejam tratados nas fases mais precoces da doença e que a resposta ao tratamento seja avaliada em 2 a 3 dias após a injeção. Se os sinais clínicos de doença respiratória persistirem ou aumentarem, ou se ocorrer uma recaída, o tratamento deve ser alterado, utilizando outro antibiótico, e continuar até que os sinais clínicos desapareçam.

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

Em vitelos, um injeção subcutânea única de 10 vezes a dose recomendada (40 mg/kg de peso corporal) e a administração subcutânea repetida de tildipirosina (em três ocasiões com intervalos de 7 dias) de 4, 12 e 20 mg/kg (1, 3 e 5 vezes a dose terapêutica) foram bem toleradas, além dos sinais clínicos transitórios atribuídos ao desconforto no local de injeção e tumefações no local de injeção associados a dor em alguns animais.

#### 4.11 Intervalo de segurança

Bovinos (carne e vísceras): 47 dias.

Não é permitido a administração a animais produtores de leite para consumo humano.

Não administrar a animais gestantes, destinados à produção de leite para consumo humano nos 2 meses anteriores à data prevista do parto.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: antibacteriano para uso sistêmico, macrólido  
Código ATCvet: QJ01FA96

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A tildipirosina é um composto antimicrobiano macrólido semi-sintético com 16 elementos. Os três substitutos amina no anel lactona macrólido resultam no carácter tri-básico da molécula. O medicamento veterinário tem uma duração de ação prolongada; contudo a duração exata do efeito clínico depois de uma injeção única é desconhecido.

Em geral os macrólidos são antibióticos bacteriostáticos, mas para alguns microrganismos podem ser bactericidas. Inibem a síntese proteica essencial devido à sua ligação seletiva ao RNA ribossomal bacteriano e bloqueiam o prolongamento da cadeia peptídica. O efeito é geralmente dependente do tempo.

O espectro de atividade antimicrobiana da tildipirosina inclui:

*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, os quais são os microrganismos bacterianos que estão associados com maior frequência na doença respiratória bovina (BRD).

*In vitro*, o efeito da tildipirosina é bactericida contra *M. haemolytica* and *H. somni*, e bacteriostático contra a *P. multocida*.

Os dados da concentração mínima inibitória (CMI) para os microrganismos alvo (distribuição tipo selvagem) estão apresentados na tabela abaixo.

Espécie	Limites (µg/ml)	CMI <sub>50</sub> (µg/ml)	CMI <sub>90</sub> (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (n=50)	>64	0,5	1
<i>Pasteurella multocida</i> (n=50)	0,125–2	0,5	0,5
<i>Histophilus somni</i> (n=50)	0,5–4	2	4

Os seguintes pontos de rutura da tildipirosina foram estabelecidos para a doença respiratória suína (de acordo com as diretrizes CLSI VET02 A3):

Espécie	Conteúdo do disco	Diâmetro (mm)			Breakpoint CMI (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
Doença respiratória bovina	60 µg						
<i>M. haemolytica</i>		≥ 20	17–19	≤ 16	4	8	16
<i>P. multocida</i>		≥ 21	18–20	≤ 17	8	16	32
<i>H. somni</i>		≥ 17	14–16	≤ 13	8	16	32

S: sensível; I: intermédio; R: resistente

A resistência aos macrólidos resulta geralmente de três mecanismos (1) a alteração do local alvo nos ribossomas (metilação), referida muitas vezes como resistência  $MLS_B$  pois afecta os macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, (2) a utilização de mecanismos de efluxo ativo, (3) a inativação enzimática. Em geral é esperado uma resistência cruzada entre a tildipirosina e outros macrólidos, lincosamidas ou estreptograminas.

Foram colhidos dados sobre bactérias zoonóticas e comensais. Os valores CMI para a *Salmonella* situaram-se no intervalo de 4-16 µg/ml, e todas as estirpes eram de tipo selvagem. Para *E. coli*, *Campylobacter* e *Enterococci* observaram-se fenótipos selvagens e não selvagens (intervalo CMI 1 > 64 µg/ml).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração de uma dose única de 4 mg/kg de peso corporal de tildipirosina por via subcutânea a bovinos, caracterizou-se por uma absorção rápida com concentrações plasmáticas máximas de 0,7 µg/ml em 23 minutos ( $T_{max}$ ) e elevada biodisponibilidade absoluta (78,9%).

Os macrólidos caracterizam-se pela sua partição extensa nos tecidos.

A acumulação no local da infeção respiratória é demonstrada por concentrações elevadas e constantes de tildipirosina nos pulmões e fluido brônquico, o que excede largamente as existentes no plasma. A semivida terminal média é aproximadamente 9 dias.

*In vitro*, a ligação da tildipirosina às proteínas do plasma suíno limita-se a cerca de 30%.

Nos bovinos, pressupõe-se que o metabolismo da tildipirosina efetua-se pela redução e conjugação sulfato com hidratação subsequente (ou abertura do anel), por desmetilação, desidroxilação e conjugação com S-cisteína e S-glutatião.

A excreção total média da dose administrada em 14 dias foi de cerca de 24% na urina e 40% nas fezes.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidratado

Propilenoglicol

Água para injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.

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

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

#### **6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Frasco de vidro âmbar tipo I com tampa de borracha clorobutilo e cápsula de alumínio.

Embalagem com 1 frasco de 20 ml, 50 ml, 100 ml ou 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**

Intervet International B. V.

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer

HOLANDA

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

EU/2/11/124/005-008

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 6 Maio 2011.

Data da última renovação:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

### **PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO**

Não aplicável.