

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

ZUPREVO 180 mg/ml solução injetável para bovinos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Substância ativa:

Um ml contém:

Tildipirosina 180 mg.

### Excipientes:

Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes
Ácido cítrico monohidratado
Propilenoglicol
Água para injetáveis

Solução amarelada límpida.

## 3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

### 3.1 Espécies-alvo

Bovinos

### 3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

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

A presença da doença no grupo deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.

### 3.3 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 3.8).

### 3.4 Advertências especiais

Existe resistência cruzada com outros macrólidos.

### 3.5 Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de identificação e sensibilidade do(s) agente(s) patogénico(s) alvo. Se tal não for possível, o tratamento deve basear-se em informação epidemiológica e conhecimento da suscetibilidade dos agentes patogénicos alvo ao nível da exploração, ou a nível local/regional.

A administração do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

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

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a tildipirosina devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

A tildipirosina pode provocar sensibilização por contacto com a pele. Caso ocorra contacto accidental 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 especiais de forma a evitar a autoinjeção accidental, pois estudos toxicológicos em animais laboratoriais demonstraram efeitos cardiovasculares após administração intramuscular da tildipirosina. Em caso de autoinjeção accidental, 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.

### Precauções especiais para a proteção do ambiente:

Não aplicável.

## **3.6 Eventos adversos**

Bovinos:

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):	Dor imediata após a injeção, Tumefação no local de injeção <sup>1</sup> , Dor no local de injeção <sup>2</sup> , Reação no local de injeção <sup>3</sup>
Muito raros (<1 animal / 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas):	Anafilaxia <sup>4</sup>

<sup>1</sup> pode estar presente até 21 dias após tratamento

<sup>2</sup> pode estar presente até 1 dia após tratamento

<sup>3</sup> patomorfológicas, resolvidas maioritariamente dentro de 35 dias

<sup>4</sup> pode ser fatal

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. Para obter informações de contacto, consulte também o Folheto Informativo.

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

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. Contudo, nos estudos laboratoriais, não houve quaisquer evidências de desenvolvimento seletivo ou de efeitos na reprodução. 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**

O medicamento veterinário não deve ser administrado com antimicrobianos que tenham um mecanismo de ação semelhante, tais como outros macrólidos ou lincosamidas. Consulte também as secções 3.3 e 3.4.

### **3.9 Posologia e via de administração**

Administração subcutânea.

Administrar 4 mg tildipirosina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/45 kg de peso corporal) uma única vez. 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.

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível.

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.

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

Em vitelos, uma 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.

### **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: 47 dias.

Não é autorizada a administração a animais 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: QJ01FA96**

### **4.2 Propriedades farmacodinâmicas**

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

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: *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*, que são os microrganismos bacterianos que estão associados com maior frequência à doença respiratória bovina (BRD). *In vitro*, o efeito da tildipirosina é bactericida contra *H. somni* e *M. haemolytica*, e bacteriostático contra *P. multocida*. Os dados da concentração mínima inibitória (CMI) para os microrganismos alvo (distribuição tipo selvagem) estão apresentados na tabela abaixo.

Espécies	Limites (µg/ml)	CMI <sub>50</sub> (µg/ml)	CMI <sub>90</sub> (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (n=50)	0,125->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 *breakpoints* da tildipirosina foram estabelecidos para a doença respiratória bovina (de acordo com a diretriz CLSI VET02 A3):

Espécies	Conteúdo 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<sub>B</sub> pois afeta os macrólidos, lincosamidas e estreptograminas do grupo B, (2) a utilização de mecanismos de efluxo ativo, (3) a inativação enzimática. Em geral, é esperada uma resistência cruzada entre a tildipirosina e outros macrólidos, lincosamidas ou estreptograminas.

Foram recolhidos 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).

#### 4.3 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<sub>max</sub>) 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 bovino limita-se a cerca de 30%.

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

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

## 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: 28 dias.

## **5.3 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C.

## **5.4 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.

## **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**

Intervet International B. V.

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

EU/2/11/124/005-008

## **8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 6/05/2011

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

{DD/MM/AAAA}

## **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) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).