

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

ZUPREVO 40 mg/ml solução injetável para suínos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém

Substância ativa:

Tildipirosina 40 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

Suínos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies alvo

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória suína (SRD) associada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* e *Haemophilus parasuis* sensíveis à tildipirosina.

A presença da doença na exploração deve ser confirmada antes de implementar a metafilaxia.

4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade a antibióticos macrólidos ou a algum dos excipientes.

Não administrar por via endovenosa.

Não administrar simultaneamente com outros macrólidos ou lincosamidas (ver secção 4.8)

4.4 Advertências especiais

De acordo com os princípios de uso racional, o uso metafilático do Zuprevo está apenas indicado em surtos graves de SRD causados pelos agentes patogénicos indicados. A metafilaxia implica que os animais clinicamente saudáveis em contato próximo com os animais doentes são administrados com o medicamento veterinário ao mesmo tempo do tratamento dos animais clinicamente doentes, para reduzir o risco de desenvolvimento de sinais clínicos.

A eficácia do uso metafilático do Zuprevo foi demonstrada num ensaio de campo multicêntrico controlado com placebo, quando foi confirmado um surto da doença clínica (i.e., animais em pelo menos 30% dos parques que partilham o mesmo espaço aéreo apresentavam sinais clínicos de SRD, incluindo, pelo menos 10% de animais por parque dentro de 1 dia, ou 20% dentro de 2 dias ou 30% dentro de 3 dias). Após utilização metafilática, aproximadamente 86% dos animais saudáveis permaneceram livres de sinais clínicos de doença (em comparação com cerca de 65% dos animais no grupo de controlo não tratado).

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.

Administrar apenas por via intramuscular. Deve ser dada atenção especial para que seja utilizado o local de injeção apropriado e para que seja utilizada uma agulha de tamanho e comprimento apropriado (ajustar ao tamanho e peso do animal) de acordo com as boas práticas veterinárias.

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

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.

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.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

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

Em casos muito raros, foi observado letargia passageira nos leitões.

Nos ensaios de segurança na espécie alvo, a administração do volume de injeção máximo recomendado (5 ml) causou muito comumente tumefações ligeiras no local de injeção, as quais não eram dolorosas à palpação. Estas tumefações persistiram até 3 dias. As reações patomorfológicas no local de injeção regrediram completamente em 21 dias.

Durante os ensaios de campos, observou-se frequentemente nos animais tratados dor aquando da injeção e tumefações no local de injeção. Estas lesões regrediram em 1 a 6 dias.

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

- muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando eventos adversos durante o decurso de um tratamento)
- comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- raro (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 intramuscular.

Uma única administração de 4 mg tildipirosina/kg de peso corporal (equivalente a 1ml/10 kg de peso corporal).

O volume de injeção não deve exceder 5 ml por local de injeção.

O local de injeção recomendado é a localização logo atrás da orelha, no ponto mais alto da base da orelha, na transição da zona sem pelo para a zona com pelo.

A injeção deve ser administrada numa direção horizontal e um ângulo de 90° em relação ao eixo do corpo.

Tamanhos recomendados das agulhas e diâmetros por fases de produção

	Comprimento agulha (cm)	Diâmetro da agulha (mm)
Leitão, recém-nascido	1,0	1,2
Leitão, 3-4 semanas	1,5 – 2,0	1,4
Engorda	2,0 – 2,5	1,5
Engorda-acabamento	3,5	1,6
Acabamento/porcas/varrascos	4,0	2,0

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

De forma a assegurar uma correta dose, 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 nas 48 horas 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 leitões, a administração por via intramuscular de tildipirosina (em três ocasiões com intervalos de 4 dias) de 8, 12 e 20 mg/kg de peso corporal (PC) (2, 3 e 5 vezes a dose terapêutica recomendada), causou alteração ligeira e transitória do comportamento em um leitão de cada um dos grupos de 8 e 12 mg/kg de peso corporal e 2 leitões do grupo de 20 mg/kg de peso corporal após a primeira ou segunda injeção. Observaram-se tremores musculares nas patas traseiras após o primeiro tratamento em um animal de cada um dos grupos de 12 e 20 mg/kg de peso corporal. Com 20 mg/kg de peso corporal, um dos oito animais apresentou tremor corporal generalizado transitório, com incapacidade para se manter em estação depois da primeira administração e com uma instabilidade transitória das extremidades depois da terceira administração. Outro animal desenvolveu choque relacionado com o tratamento após a primeira administração e foi eutanasiado devido a questões de bem-estar. Registou-se mortalidade com doses de 25 mg/kg de peso corporal e superiores.

4.11 Intervalo de segurança

Carne e vísceras: 9 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: antibacteriano de uso sistêmico, macrólidos.

Código ATCvet: QJ01FA96.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A tildipirosina é um composto antimicrobiano macrólido semissintético com 16 elementos. Os três substitutos amina no anel lactona macrólido resultam no caráter 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 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:

Actinobacillus pleuropneumoniae, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* e *Haemophilus parasuis*, os quais são os microrganismos bacterianos que estão associados com maior frequência na doença respiratória dos suínos (SRD).

In vitro, o efeito da tildipirosina é bacteriostático contra a *Pasteurella multocida* e *B. bronchiseptica*, e bactericida contra *A. pleuropneumoniae* e *H. parasuis*.

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

Espécie	Limites (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (n=50)	2-16	2	4
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (n=50)	0,5-8	2	2
<i>Pasteurella multocida</i> (n=50)	0,125-2	0,5	1
<i>Haemophilus parasuis</i> (n=50)	0,032-4	1	2

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

Espécie	Conteúdo disco	Diâmetro (mm)			Breakpoint CMI (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>A. pleuropleumoniae</i>	60 µg	–	–	–	16	–	–
<i>P. multocida</i>		≥ 19	–	–	4	–	–
<i>B. bronchiseptica</i>		≥ 18	–	–	8	–	–

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 afeta 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 intramuscular a suínos foi absorvida rapidamente, atingindo concentrações plasmáticas máximas de 0,9 µg/ml em 23 minutos (T_{max}). 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 (colhidos pós-morte), o que excede largamente as existentes no plasma. A semivida terminal média é de 4,4 dias.

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

Nos suínos, 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 17% na urina e 57% 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. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/11/124/001–004

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 (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/>).

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.