

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens do medicamento veterinário, espécies animais, via de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE / EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Áustria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels ÁUSTRIA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Injecção subcutânea
Bélgica	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos	Injecção subcutânea
República Checa	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien ÁUSTRIA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Injecção subcutânea
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen ALEMANHA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Injecção subcutânea
França	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANÇA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Injecção subcutânea
Grécia	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ÁUSTRIA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos	Injecção subcutânea

Estado-Membro UE /EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Espanha	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPANHA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Injecção subcutânea
Hungria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Köblgasse 8-10 1030 Vienna ÁUSTRIA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Injecção subcutânea
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos	Injecção subcutânea
Itália	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITÁLIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos, coelhos	Injecção subcutânea
Países Baixos	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAIXOS	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos	Injecção subcutânea
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGAL	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Injecção subcutânea

Estado-Membro UE /EEE	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Via de administração
Reino Unido	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL REINO UNIDO	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos	Injecção subcutânea

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

Resumo da avaliação científica de Micotil 300 mg/ml Injectie e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

Micotil 300 Injectie é uma solução injetável que contém tilmicosina com uma dosagem de 300 mg por ml. A tilmicosina é um antibiótico macrólido sintetizado a partir da tilosina, que possui um espectro antibacteriano semelhante ao da tilosina com atividade aumentada contra *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie e nomes associados são medicamentos veterinários autorizados para utilização nas espécies-alvo bovinos, ovinos e coelhos para o tratamento de várias infeções provocadas por microrganismos suscetíveis à tilmicosina.

Em 24 de abril de 2012, os Países Baixos enviaram uma notificação de consulta nos termos do n.º 1 do Artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, com a redação atual, ao CVMP/Agência Europeia de Medicamentos relativa a Micotil 300 mg/ml Injectie e nomes associados. Os Países Baixos remeteram a questão devido a terem sido tomadas decisões nacionais divergentes pelos Estados-Membros da UE que resultaram em discrepâncias na informação do medicamento de Micotil 300 mg/ml Injectie e

nomes associados.

As principais áreas de discrepância nos RCM existentes relacionam-se com:

- espécies-alvo;
- indicações;
- posologia;
- intervalo de segurança.

2. Discussão dos dados disponíveis

Bovinos

Foram apresentados dados microbiológicos *in vitro* da tilmicosina de isolados europeus de doença respiratória em bovinos relativos a vários períodos (2002-2004; 2004-2006 e 2009-2013). A CIM medida nestes isolados não revelou um aumento dos níveis de CIM para *Pasteurella multocida* (97 % dos isolados eram suscetíveis à tilmicosina), por conseguinte a partir dos dados fornecidos não foi possível observar nenhuma tendência de aumento da resistência para um dos principais agentes patogénicos para doenças respiratórias em bovinos. Foi possível observar um ligeiro aumento dos níveis de CIM para isolados de *Mannheimia haemolytica* ao longo da última década, a maioria dos isolados (83 %) eram clinicamente suscetíveis à tilmicosina. Os dados de CIM₉₀ de estirpes europeias recentemente isoladas deverão ser incluídos na secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas do RCM.

Inúmeros estudos de campo que utilizaram bezerros de várias idades com infeções naturais com pneumonia, realizados há mais de 20 anos, indicaram que a tilmicosina é não inferior a outros controlos positivos, quer antibióticos de ação prolongada quer associações de dois antibióticos. As análises bacteriológicas de esfregaços nasais e tecidos pulmonares nestes estudos revelaram *M. haemolytica* e *P. multocida* como as principais causas de pneumonia em bezerros.

O Comité considerou que a indicação proposta «tratamento de infeções do trato respiratório provocadas por *M. haemolytica* e *P. multocida*» tinha sido suficientemente consubstanciada pelos dados.

Relativamente ao *Haemophilus (Actinobacillus)* e ao *Mycoplasma*, o Comité considerou que os dados para consubstanciar estes dois agentes patogénicos eram insuficientes e os titulares da AIM

concordaram em retirar *Haemophilus (Actinobacillus)* e *Mycoplasma* da indicação respiratória para bovinos.

Não foram fornecidos dados para sustentar o termo «controlo». Além disso, o texto na indicação proposta «...e outros microrganismos sensíveis à tilmicosina» não está em conformidade com as recomendações do artigo de reflexão do CVMP sobre macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ e não está de acordo com as orientações do CVMP sobre o RCM para antimicrobianos (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Assim, com base nos dados disponíveis, o Comité considerou que a indicação respiratória aceitável e mais rigorosamente descrita para bovinos na dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal deverá ser: «Tratamento de doenças respiratórias bovinas associadas com *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*».

Relativamente ao tratamento de necrobacilose interdigital em bovinos, os estudos *in vitro* demonstraram que os valores de CIM (CIM₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) da maioria das estirpes dos principais agentes patogénicos que provocam necrobacilose interdigital em bovinos, com a exceção das infeções por *Treponema*, podem ser atingidos na gordura subcutânea após uma única injeção subcutânea com tilmicosina numa dose de 10 mg/kg de peso corporal.

Os estudos clínicos utilizaram bovinos com infeções naturais com necrobacilose interdigital sem um diagnóstico bacteriológico. A taxa de dose recomendada de 5 a 10 mg/kg de peso corporal parece justificada com base nos dados disponíveis, contudo, os estudos farmacocinéticos combinados com estudos *in vitro* da CIM implicam que uma dose de 10 mg/kg de peso corporal seria preferível para curar os principais agentes patogénicos da necrobacilose interdigital em bovinos.

Assim, com base nos dados disponíveis, o Comité considerou que a indicação «tratamento da necrobacilose interdigital em bovinos» é aceitável para a dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal.

Foram disponibilizados dados de depleção de resíduos que sustentaram um intervalo de segurança para a carne e vísceras de vaca de 70 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal.

Foram disponibilizados dados de depleção de resíduos que sustentaram um intervalo de segurança para o leite de vaca de 36 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal. Poderão existir receios de que se o medicamento for administrado a um animal durante o período seco, poderão continuar a estar presentes resíduos no leite durante vários dias após o parto. Por conseguinte, o Comité considerou que deverá ser adicionada a seguinte frase de advertência na secção 4.11 Intervalo(s) de segurança do RCM: «Se o medicamento for administrado a vacas durante o período seco (de acordo com a secção 4.7 do RCM), o leite não deverá ser utilizado para consumo humano até 36 dias após o parto».

Ovinos

Os estudos de tolerância demonstram claramente que uma dosagem de uma injeção subcutânea de 20 mg/kg de peso corporal de tilmicosina em cordeiros (7-11 kg) era tóxica, conduzindo a mortes. As ovelhas com pesos de 40 kg eram mais resistentes e sobreviveram a uma dose subcutânea de 150 mg/kg de peso corporal, apresentando ataxia e letargia. Uma dose de 30 mg/kg de peso corporal resultou numa frequência respiratória aumentada. Por vezes (1 em 12) verificou-se uma reação dolorosa após a injeção subcutânea de tilmicosina.

¹ CVMP Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

² CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

Os estudos farmacocinéticos demonstram que as concentrações de tilmicosina nos pulmões podem exceder 2 µg/ml durante mais de 3 dias, que seriam terapêuticas para *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (anteriormente conhecida como *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma ovipneumonia*, de acordo com estudos *in vitro* realizados em 1992. Durante um estudo de infeção respiratória artificial com *M. haemolytica*, uma única injeção subcutânea de 10 mg/kg de peso corporal resultou numa melhoria geral significativa em comparação com o grupo de controlo. Os estudos com ovinos com infeções naturais, diagnosticados com *M. haemolytica*, resultaram numa clara redução da temperatura corporal, das pontuações de dispneia e das pontuações de comportamento no 3.º dia após uma única injeção subcutânea com tilmicosina numa dose de 10 mg/kg de peso corporal. Não se verificou inferioridade entre os grupos de tilmicosina e os controlos positivos, antibióticos de ação prolongada.

O Comité considerou que a indicação proposta «tratamento de infeções do trato respiratório causadas por *M. haemolytica*» tinha sido suficientemente consubstanciada pelos dados. Relativamente a *P. multocida* pode-se concluir que com base na informação disponível para bovinos este agente patogénico deverá permanecer na indicação.

Relativamente a *Haemophilus (Actinobacillus)* e *Mycoplasma*, o Comité considerou que os dados para consubstanciar estes dois agentes patogénicos eram insuficientes e os titulares da AIM concordaram em retirar *Haemophilus (Actinobacillus)* e *Mycoplasma* da indicação respiratória para ovinos.

Não foram fornecidos dados para sustentar o termo «controlo». Além disso, o texto na indicação proposta «...e outros microrganismos sensíveis à tilmicosina» não está de acordo com as recomendações no artigo de reflexão do CVMP sobre macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ nem em conformidade com as orientações do CVMP sobre o RCM de antimicrobianos (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Assim, com base nos dados disponíveis, o Comité considerou que a indicação respiratória aceitável para ovinos na dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal deverá ser: «Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*».

Relativamente ao tratamento de podridão dos cascos em ovinos associada com *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*, os estudos *in vitro* demonstraram que os valores de CIM (CIM₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) de várias bactérias, que provocam podridão dos cascos em ovinos, indicam sensibilidade para a tilmicosina, contudo, algumas estirpes eram resistentes. Os dados farmacocinéticos demonstraram que a tilmicosina estava bem distribuída na pele de ovinos após injeção subcutânea com doses de 5 mg/kg de peso corporal ou 10 mg/kg de peso corporal. Num estudo clínico no terreno que incluiu casos graves, o tratamento com tilmicosina com doses de 5 mg/kg de peso corporal ou 10 mg/kg de peso corporal resultou numa melhor taxa de cura em comparação com o grupo de controlo positivo (15 mg/kg de peso corporal de amoxicilina). A percentagem de recaídas foi mais baixa no grupo de 10 mg/kg de peso corporal de tilmicosina, o que sugere que esta dose será preferível.

Assim, com base nos dados disponíveis, o Comité considerou que a indicação «tratamento de podridão dos cascos em ovinos associada com *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*» era aceitável para a dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal.

Relativamente ao tratamento de mastite ovina aguda associada com *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*, os agentes patogénicos *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae* parecem ser sensíveis à tilmicosina de acordo com os valores de CIM medidos (*S. aureus* CIM <0,25-1 µg/ml, *M. agalactiae* CIM=0,5 µg/ml). No leite, foi medida uma concentração de tilmicosina de 1,2 µg/ml no 3.º dia, o que indicava uma concentração superior à maioria dos valores de CIM dos agentes patogénicos. Num estudo de provocação com *Staphylococcus aureus*, o tratamento com tilmicosina (10 mg/kg de peso corporal numa única injeção subcutânea) em

ovelhas resultou em significativamente menos mortalidade e mais úberes normais no 10.º dia embora as amostras de leite ainda fossem bacteriologicamente positivas no 10.º dia em animais tratados. Num estudo de campo, que envolveu ovelhas com mastite devida a infeção natural com *Mycoplasma agalactiae*, uma única administração subcutânea com tilmicosina numa dose de 10 mg/kg de peso corporal resultou em pontuações do leite e pontuações globais do úbere significativamente inferiores em comparação com oxitetraciclina de ação prolongada. No 10.º dia a tilmicosina ainda parecia ter pontuações do úbere inferiores embora já não significativas. O CVMP concluiu que, devido à disponibilidade limitada de medicamentos veterinários alternativos para esta indicação e na ausência de notificações de suspeita de falta de eficácia, a indicação «para o tratamento da mastite ovina associada com *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*» deverá ser mantida, mas numa forma modificada para refletir melhor os resultados do estudo, para «tratamento da mastite ovina aguda associada com *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*». A ausência de demonstração de cura bacteriológica no estudo clínico deverá ser indicada no RCM na secção 4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo.

A indicação «como um auxiliar no controlo de surtos de aborto enzoótico em ovelhas causado por *Chlamydia psittaci*» apenas foi corroborada por dados de controlo positivos. O tratamento parece destinar-se a ser preventivo, o que não está de acordo com os princípios do uso prudente de antibióticos. Para além das preocupações sérias expressas pelo CVMP sobre a indicação proposta «como um auxiliar no controlo de surtos de aborto enzoótico em ovelhas causado por *Chlamydia psittaci*», os titulares da AIM concordaram em retirar todas as referências a esta indicação da informação do medicamento.

Foram disponibilizados dados de depleção de resíduos que sustentaram um intervalo de segurança para a carne e vísceras de ovinos de 42 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal.

Foram disponibilizados dados de depleção de resíduos que sustentaram um intervalo de segurança para o leite de ovelha de 18 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal. Poderão existir receios de que se o medicamento for administrado a um animal durante o período seco, poderão continuar a estar presentes resíduos no leite durante vários dias após o parto. Por conseguinte, o Comité considerou que deverá ser adicionada a seguinte frase de advertência na secção 4.11 Intervalo(s) de segurança do RCM: «Se o medicamento for administrado a ovelhas durante o período seco (de acordo com a secção 4.7 do RCM), o leite não deverá ser utilizado para consumo humano até 18 dias após o parto».

Coelhos

Num ensaio clínico, foi efetuado tratamento da Pasteurelose com uma dose de 25 mg/kg de peso corporal. Dado que não foram fornecidos estudos de determinação da dose em coelhos não é possível concluir a partir dos dados disponíveis que a Pasteurelose pode ser tratada com a posologia recomendada de tilmicosina de 10 mg/kg de peso corporal. Não se isolou *Bordetella bronchiseptica* em nenhum estudo clínico ou pré-clínico e não foi efetuado nenhum estudo *in vitro* com esta bactéria. Não se isolou *Staphylococcus aureus* em nenhum estudo pré-clínico ou ensaio clínico.

O segundo ensaio clínico que estudou a eficácia de tilmicosina contra doenças do foro reprodutivo demonstrou a não inferioridade em relação ao controlo positivo (penicilina associada com um aminoglicosídeo), no entanto não foram incluídos controlos negativos. Por conseguinte, é difícil avaliar a eficácia de tilmicosina pois não foi realizado nenhum diagnóstico bacteriológico e tanto a tilmicosina como o controlo positivo foram administrados como tratamento preventivo, cinco dias antes do parto.

Globalmente pode-se concluir que os dados para consubstanciar as indicações propostas em coelhos são mínimos ou ausentes.

Além disso, a margem de segurança do medicamento não está de acordo com uma utilização segura do medicamento na espécie coelho dado o volume muito pequeno a administrar. Quando administrada através de injeção, a tilmicosina possui uma margem de segurança estreita. Isto levou o CVMP, em 2005, a limitar o uso de Micotil a ovinos com mais de 15 kg e a ser administrado exclusivamente por cirurgiões veterinários (procedimento de consulta nos termos do Artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, relativo a Micotil 300 (EMA/V/A/010)). Esta restrição em ovelhas parece difícil de «coexistir» com uma autorização em coelhos cujo peso é inferior a 5 kg (os coelhos são geralmente abatidos com cerca de 2,5 kg). A posologia é 10 mg de tilmicosina por kg de peso corporal, o que corresponde a 1 ml de medicamento por 30 kg de peso corporal. Uma coelha de 5 kg de peso corporal necessitaria de uma dose de 0,1 ml de medicamento e um coelho em crescimento um volume de cerca de 0,05 ml. É provável a ocorrência de uma sobredosagem para uma quantidade tão pequena de medicamento.

Na sequência da avaliação dos dados supramencionados e das preocupações sérias expressas pelo CVMP sobre o uso do medicamento na espécie-alvo coelho os titulares da AIM concordaram em retirar todas as referências a coelhos da informação do medicamento.

3. Avaliação risco-benefício

Inúmeros estudos revelaram que 10 mg de tilmicosina/kg de peso corporal é eficaz contra doenças respiratórias devidas a *M. haemolytica* e *P. multocida* em bovinos e ovinos.

Dado que os valores de CIM de *M. haemolytica* tenderam a aumentar ao longo da última década, os dados de CIM₉₀ de estirpes europeias recentemente isoladas deverão ser incluídos na secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas do RCM.

Os dados disponíveis demonstraram que a tilmicosina é eficaz na dose proposta de 10 mg de tilmicosina/kg de peso corporal contra a necrobacilose interdigital em bovinos e a podridão dos cascos em ovinos.

Os estudos demonstraram que a tilmicosina na dose de 10 mg de tilmicosina/kg de peso corporal possui eficácia contra a mastite aguda em ovelhas causada por *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae* embora não tenha sido estabelecida nenhuma cura bacteriana. A ausência de demonstração de cura bacteriológica no estudo clínico deverá aparecer na secção 4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo do RCM.

Na sequência de preocupações sérias expressas pelo CVMP relativas ao uso do medicamento na espécie-alvo coelhos e como «auxiliar no controlo de surtos de aborto enzoótico em ovelhas causado por *Chlamydia psittaci*», os titulares da AIM concordaram em retirar todas as referências a coelhos e aborto enzoótico em ovelhas da informação do medicamento.

Relativamente aos intervalos de segurança em bovinos e ovinos poderá existir um receio de que se o medicamento for administrado a um animal durante o período seco, poderão continuar a estar presentes no leite resíduos durante vários dias após o parto. Por conseguinte, deverão ser acrescentadas as seguintes frases de advertência na secção 4.11 Intervalo(s) de segurança do RCM: (i) «Se o medicamento for administrado a vacas durante o período seco (de acordo com a secção 4.7 do RCM), o leite não deverá ser utilizado para consumo humano até 36 dias após o parto» e (ii) «Se o medicamento for administrado a ovelhas durante o período seco (de acordo com a secção 4.7 do RCM), o leite não deverá ser utilizado para consumo humano até 18 dias após o parto».

A relação risco-benefício global do medicamento para utilização em bovinos e ovinos foi considerada positiva sujeita às alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

Considerando que

- o CVMP considerou que o âmbito da consulta era a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo;
- o CVMP reviu o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado e considerou todos os dados submetidos globalmente;

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo são apresentadas no Anexo III para Micotil 300 Injectie e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

A ser completado nacionalmente.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém:

Substância activa:

Tilmicosina 300 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

Solução transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Bovinos e ovinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Bovinos

Tratamento da doença respiratória bovina (DRB) associada a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento da necrobacilose interdigital.

Ovinos

Tratamento de infecções do tracto respiratório causadas por *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento de doença podal nos ovinos causada por *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamento da mastite ovina aguda causada por *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Contra-indicações

Não administrar por via intravenosa.

Não administrar por via intramuscular.

Não administrar a cordeiros com peso inferior a 15 kg.

Não administrar a primatas.

Não administrar a porcos.

Não administrar a cavalos e burros.

Não administrar a caprinos.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância activa ou a algum dos excipientes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Ovinos

Os ensaios clínicos não demonstraram uma cura bacteriológica nos ovinos com mastite aguda causada por *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

Não administrar a cordeiros com peso inferior a 15 kg, uma vez que há um risco de toxicidade por sobredosagem.

A pesagem exacta dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. A utilização de uma seringa de 2 ml ou menos irá facilitar uma dosagem exacta.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Devem tomar-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais, relativas à utilização de antimicrobianos quando se utilizar o medicamento veterinário.

Para evitar a auto-injecção, não utilizar equipamento de injecção automática.

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

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

Advertências para a pessoa que administra o medicamento:

A INJECCÃO DE TILMICOSINA EM SERES HUMANOS PODE SER FATAL – TER EXTREMO CUIDADO PARA EVITAR A AUTO-INJECCÃO ACIDENTAL E SEGUIR COM PRECISÃO AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E AS ORIENTAÇÕES ABAIXO.

- Este medicamento veterinário só deve ser administrado por um médico veterinário.
- Nunca transportar uma seringa carregada com "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*" com a agulha encaixada. A agulha só deve ser ligada à seringa ao encher a seringa ou ao administrar a injecção. Manter a seringa e a agulha sempre separadas.
- Não utilizar equipamento de injecção automática.
- Certificar-se que os animais estão devidamente presos e seguros, incluindo os que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhar sozinho ao utilizar "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*".
- Em caso de auto-injecção, PROCURAR AUXÍLIO MÉDICO IMEDIATO e levar consigo o frasco para injectáveis ou o folheto informativo. Aplicar uma embalagem de gelo (não o gelo directamente) no local de injecção.

Advertências adicionais de segurança para o utilizador:

- Evitar o contacto com a pele e os olhos. Enxaguar imediatamente com água quaisquer salpicos na pele ou nos olhos.
- Pode causar sensibilização em contacto com a pele. Lavar as mãos depois de administrar.

NOTA PARA O MÉDICO:

A INJECCÃO DE TILMICOSINA EM SERES HUMANOS FOI ASSOCIADA A FATALIDADES.

O sistema cardiovascular é o alvo da toxicidade, e esta toxicidade pode dever-se ao bloqueio do canal de cálcio. A administração de cloreto de cálcio por via intravenosa só deve ser considerada se houver uma confirmação positiva de exposição a tilmicosina.

Em estudos realizados com animais, a tilmicosina induziu um efeito inotrópico negativo com taquicardia consequente, e uma redução na pressão arterial no sistema sistémico e na pressão arterial no pulso.

NÃO ADMINISTRAR ADRENALINA NEM ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS, COMO POR EXEMPLO PROPANOLOL.

Nos porcos, a letalidade induzida por tilmicosina é potenciada pela adrenalina.

Nos cães, o tratamento com cloreto de cálcio por via intravenosa mostrou um efeito positivo no estado inotrópico do ventrículo esquerdo e algumas melhorias na pressão arterial e na taquicardia.

Os dados pré-clínicos e um relatório clínico isolado sugerem que a perfusão de cloreto de cálcio pode ajudar a inverter as alterações induzidas por tilmicosina na pressão arterial e na frequência cardíaca nos seres humanos.

A administração de dobutamina também deve ser considerada devido aos seus efeitos inotrópicos positivos, ainda que esta não influencie a taquicardia.

Uma vez que a tilmicosina persiste nos tecidos durante vários dias, o sistema cardiovascular deve ser atentamente monitorizado e deve prestar-se tratamento de suporte.

Aconselham-se os médicos a tratar pacientes expostos a este composto que debatam a gestão clínica com o Serviço de Informações Anti-Venenos através do: ... **indicação do número nacional relevante (a ser completado nacionalmente)**

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Ocasionalmente, pode ocorrer um edema difuso e suave no local de injeção, mas este desaparece dentro de cinco a oito dias. Em casos raros, observaram-se decúbito, descoordenação e convulsões.

Observaram-se mortes de bovinos após uma dose intravenosa única de 5 mg/kg de peso corporal e após a injeção subcutânea de doses de 150 mg/kg de peso corporal a intervalos de 72 horas. Nos porcos, a injeção intramuscular a 20 mg/kg de peso corporal causou mortes. Os ovinos morreram após uma injeção intravenosa única de 7,5 mg/kg de peso corporal.

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

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação.

Administrar de acordo com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Podem observar-se interações entre macrólidos e ionóforos em algumas espécies.

4.9 Posologia e via de administração

Apenas para injeção subcutânea.

Administrar 10 mg de tilmicosina por kg de peso corporal (correspondente a 1 ml de “nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)” por 30 kg de peso corporal).

Bovinos:

Método de administração:

Retirar a dose necessária do frasco para injectáveis e retirar a seringa da agulha, deixando a agulha no frasco. Quando é necessário tratar um grupo de animais, deixar a agulha no frasco para retirar as doses subsequentes. Segurar o animal e inserir subcutaneamente uma agulha separada da seringa no local de injeção, de preferência numa prega de pele sobre a caixa torácica atrás da articulação escapulo-umeral. Fixar a seringa à agulha e injectar na base da prega de pele. Não injectar mais de 20 ml por local de injeção.

Ovinos:

Método de administração:

A pesagem exacta dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. A utilização de uma seringa de 2 ml ou menos melhora a dosagem precisa.

Retirar a dose necessária do frasco e retirar a seringa da agulha, deixando a agulha no frasco. Segurar a ovelha, debruçando-se sobre o animal, e inserir subcutaneamente uma agulha separada da seringa no local de injeção, que deve ser numa prega de pele sobre a caixa torácica atrás da articulação escapulo-umeral. Fixar a seringa à agulha e injectar na base da prega de pele. Não injectar mais de 2 ml por local de injeção.

Se não se notar melhoria dentro de 48 horas, deve confirmar-se o diagnóstico.

Evitar a introdução de contaminação no frasco durante a administração. O frasco deve ser inspeccionado visualmente para verificar a presença de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico. Eliminar o frasco, caso se observe qualquer uma destas alterações.

1. 4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

2.

Nos bovinos injeções subcutâneas de 10, 30 e 50 mg/kg de peso corporal, repetidas três vezes num intervalo de 72 horas, não causaram a morte. Conforme o esperado, desenvolveu-se edema no local da injeção. A única lesão observada na necrópsia foi uma necrose do miocárdio no grupo tratado com 50 mg/kg de peso corporal.

Doses de 150 mg/kg, administradas por via subcutânea com um intervalo de 72 horas, causaram a morte. Observou-se edema no local da injeção e na necrópsia a única lesão determinada foi uma ligeira necrose do miocárdio. Outros sintomas observados foram: dificuldade em movimentar-se, redução do apetite e taquicardia.

Nos ovinos, as injeções únicas (cerca de 30 mg/kg de peso corporal) podem causar um ligeiro aumento da frequência respiratória. Doses mais elevadas (150 mg/kg de peso corporal) causaram ataxia, letargia e a incapacidade de levantar a cabeça.

Ocorreram mortes após uma única injeção intravenosa de 5 mg/kg de peso corporal nos bovinos e de 7,5 mg/kg de peso corporal nos ovinos.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Bovinos:

Carnes e vísceras: 70 dias

Leite: 36 dias

Se o medicamento veterinário for administrado a vacas durante o período seco ou a vacas leiteiras prenhes (em conformidade com a secção 4.7 acima), o leite não deve ser utilizado para consumo humano até aos 36 dias após o parto.

Ovinos:

Carnes e vísceras: 42 dias

Leite: 18 dias

Se o medicamento veterinário for administrado a ovelhas durante o período seco ou a ovelhas prenhes (em conformidade com a secção 4.7 acima), o leite não deve ser utilizado para consumo humano até aos 18 dias após o parto.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo fármacoterapêutico: antibacteriano de uso sistémico, macrólidos.

Código ATCvet: QJ01FA91

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A tilmicosina é um antibiótico semi-sintético sobretudo bactericida do grupo dos macrólidos. Pensa-se que afecte a síntese proteica. Tem acção bacteriostática, mas a concentrações elevadas pode ser bactericida. Esta actividade antibacteriana é predominantemente contra microrganismos Gram-positivos, com actividade contra certos microrganismos Gram-negativos e contra *Mycoplasma* de origem bovina e ovina. Em particular, ficou demonstrada a sua actividade contra os seguintes microrganismos:

Organismos de *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, e *Mycoplasma* de origem bovina e ovina.

Concentração inibitória mínima, medida em estirpes de campo europeias isoladas recentemente (2009-2012), derivadas de doença respiratória bovina.

Espécies de bactéria	Intervalo de CIM(µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) definiu os critérios interpretativos para tilmicosina versus *M. haemolytica* de origem bovina, e especificamente para a doença respiratória bovina, como sendo de ≤ 8 µg/ml = susceptível, 16 µg/ml = intermédio e ≥ 32 µg/ml = resistente. Presentemente, o CLSI não tem critérios interpretativos para *P. multocida* de origem bovina; no entanto, tem critérios interpretativos para

P. multocida de origem porcina, especificamente para a doença respiratória porcina, como sendo de ≤ 16 µg/ml = susceptível e ≥ 32 µg/ml = resistente.

A evidência científica sugere que os macrólidos actuam sinergisticamente com o sistema imunitário do hospedeiro. Os macrólidos aparentam promover a eliminação fagocítica das bactérias.

Após a administração oral ou parentérica de tilmicosina, o principal órgão-alvo para a toxicidade é o coração. Os efeitos cardíacos primários são a frequência cardíaca aumentada (taquicardia) e a contractilidade diminuída (inotropismo negativo). A toxicidade cardiovascular pode dever-se ao bloqueio dos canais de cálcio.

Nos cães, o tratamento com CaCl₂ mostrou um efeito positivo no estado inotrópico ventricular esquerdo após a administração de tilmicosina e algumas alterações na pressão arterial vascular e na frequência cardíaca.

A dobutamina compensou parcialmente os efeitos inotrópicos negativos induzidos por tilmicosina em cães. Os antagonistas beta-adrenérgicos, como o propanolol, exacerbaram a inotropismo negativo de tilmicosina nos cães.

Nos suínos, a injeção intramuscular de 10 mg de tilmicosina/kg de peso corporal aumentou a respiração, a emese e as convulsões; 20 mg/kg de peso corporal resultaram na mortalidade de 3 em 4 porcos, e 30 mg/kg de peso corporal causaram a morte dos 4 porcos testados. A injeção intravenosa de 4,5 a 5,6 mg tilmicosina/kg de peso corporal seguida da injeção intravenosa de 1 ml de epinefrina (1/1000) 2 a 6 vezes resultou na morte dos 6 porcos injectados. Todos os porcos aos quais foram administrados 4,5 a 5,6 mg de tilmicosina/kg de peso corporal por via intravenosa sobreviveram. Estes resultados sugerem que a epinefrina por via intravenosa pode ser contra-indicada.

Observou-se resistência cruzada entre tilmicosina e outros macrólidos e lincomicina.

5.2 Informações farmacocinéticas

Absorção: Conduziram-se vários estudos. Os resultados mostram que, quando administrado conforme o recomendado a bezerros e ovelhas através de injeção subcutânea sobre o tórax dorso-lateral, os principais parâmetros são:

	Taxa da dose	T _{máx}	C _{máx}
Bovinos:			
Bezerros neonatais	10 mg/kg de peso corporal	1 hora	1,55 µg/ml
Gado para engorda	10 mg/kg de peso corporal	1 hora	0,97 µg/ml
Ovinos			
Animais de 40 kg	10 mg/kg de peso corporal	8 horas	0,44 µg/ml
Animais de 28-50 kg	10 mg/kg de peso corporal	8 horas	1,18 µg/ml

Distribuição: Após a injeção subcutânea, a tilmicosina distribui-se por todo o organismo, mas encontram-se níveis particularmente elevados nos pulmões.

Biotransformação: Formam-se vários metabolitos, sendo o predominante identificado como T1 (N-desmetilo tilmicosina). No entanto, a parte principal de tilmicosina é excretada inalterada.

Eliminação: Após a injeção subcutânea, a tilmicosina é excretada sobretudo através da bÍlis nas fezes, mas uma pequena proporção é excretada através da urina. A semivida após a injeção subcutânea em bovinos é de 2-3 dias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Propilenoglicol
Ácido fosfórico (para ajuste do pH)
Água para injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deverá 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

Proteger da luz solar directa.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frascos para injectáveis em vidro castanho de 25 ml, 50 ml, 100 ml ou 250 ml (Tipo I ou Tipo II) vedados com uma rolha de borracha e selo externo de alumínio. Cada frasco para injectáveis encontra-se embalado numa caixa de cartão.

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.

O medicamento veterinário não pode ser eliminado através dos esgotos ou de sistemas de drenagem.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

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

A ser completado nacionalmente.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

A ser completado nacionalmente.

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A ser completado nacionalmente.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

A ser completado nacionalmente.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

A ser completado nacionalmente.

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Tilmicosina 300 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos e ovinos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)Bovinos

Tratamento da doença respiratória bovina (DRB) associada a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento da necrobacilose interdigital.

Ovinos

Tratamento de infecções do tracto respiratório causadas por *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento da doença podal nos ovinos causada por *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamento da mastite ovina aguda causada por *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

APENAS PARA INJEÇÃO SUBCUTÂNEA.

Antes de utilizar, ler o rótulo desdobrável ou o folheto informativo.

Devem tomar-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais, relativas à administração de antimicrobianos quando se administra o medicamento veterinário.

Para evitar a auto-injecção, não utilizar equipamento de injecção automática.

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade

Evitar a introdução de contaminação no frasco durante a administração. O frasco deve ser inspeccionado visualmente para verificar a presença de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico. Eliminar o frasco, caso se observe qualquer uma destas alterações.

Utilizar 10 mg de tilmicosina por kg de peso corporal (correspondente a 1 ml de "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*") por 30 kg de peso corporal).

Não tratar cordeiros com peso inferior a 15 kg, uma vez que há um risco de toxicidade por sobredosagem.

A pesagem exacta dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. A utilização de uma seringa de 2 ml ou menos melhora a dosagem precisa.

Se não se notar melhoria dentro de 48 horas, deve confirmar-se o diagnóstico.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carnes e vísceras: 70 dias

Leite: 36 dias

Ovinos:

Carnes e vísceras: 42 dias

Leite: 18 dias

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

Não administrar por via intravenosa. A injecção intravenosa em bovinos e ovelhas é fatal.

Não administrar por via intramuscular.

Não administrar a cordeiros com peso inferior a 15 kg.

Não administrar a cavalos, burros, porcos, cabras ou primatas. A injecção do medicamento veterinário em cabras e porcos foi fatal.

Não administrar em casos de hipersensibilidade conhecida à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Advertências para a pessoa que administra o medicamento

A INJEÇÃO DE TILMICOSINA EM SERES HUMANOS PODE SER FATAL – TER EXTREMO CUIDADO PARA EVITAR A AUTO-INJEÇÃO ACIDENTAL E SEGUIR COM PRECISÃO AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E AS ORIENTAÇÕES ABAIXO.

- Este medicamento veterinário só deve ser administrado por um médico veterinário.
- Nunca transportar uma seringa carregada com "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*" com a agulha fixada. A agulha só deve ser ligada à seringa ao encher a seringa ou ao administrar a injecção. Manter a seringa e a agulha sempre separadas.
- Não utilizar equipamento de injecção automática.
- Certificar-se que os animais estão devidamente seguros, incluindo os que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhar sozinho ao utilizar "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*".

- Em caso de auto-injecção, PROCURAR AUXÍLIO MÉDICO IMEDIATO e levar consigo o frasco para injectáveis ou o folheto informativo. Aplicar uma embalagem de gelo (não o gelo directamente) no local de injecção.

NOTA PARA O MÉDICO: consulte o interior do rótulo ou o folheto informativo para mais detalhes.

Advertências adicionais de segurança para o utilizador:

- Evitar o contacto com a pele e os olhos. Enxaguar imediatamente com água quaisquer salpicos na pele ou nos olhos.
- Pode causar sensibilização em contacto com a pele. Lavar as mãos depois de administrar.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura, administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Proteger da luz solar directa.

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

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

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 do alcance e da vista das crianças.

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

A ser completado nacionalmente

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

A ser completado nacionalmente

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injectáveis em vidro – (os detalhes no rótulo desdobrável são iguais aos do folheto informativo)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

A ser completado nacionalmente.

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Tilmicosina 300 mg/ml

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos e ovinos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**Bovinos**

Tratamento da doença respiratória bovina (DRB) associada a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento da necrobacilose interdigital.

Ovinos

Tratamento de infecções do tracto respiratório causadas por *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento da doença podal nos ovinos causada por *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamento da mastite ovina aguda causada por *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

APENAS PARA INJEÇÃO SUBCUTÂNEA.

Antes de utilizar, ler o rótulo desdobrável ou o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Consultar o rótulo desdobrável ou o folheto informativo para mais detalhes.

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

Advertências para a pessoa que administra o medicamento

A INJECCÃO DE TILMICOSINA EM SERES HUMANOS PODE SER FATAL – TER EXTREMO CUIDADO PARA EVITAR A AUTO-INJECCÃO ACIDENTAL E SEGUIR COM PRECISÃO AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E AS ORIENTAÇÕES ABAIXO.

- Este medicamento veterinário só deve ser administrado por um médico veterinário.
- Nunca transportar uma seringa carregada com "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*" com a agulha fixada. A agulha só deve ser ligada à seringa ao encher a seringa ou ao administrar a injeção. Manter a seringa e a agulha sempre separadas.
- Não utilizar equipamento de injeção automática.
- Certificar-se que os animais estão devidamente seguros, incluindo os que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhar sozinho ao utilizar "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*".
- Em caso de auto-injeção, PROCURAR AUXÍLIO MÉDICO IMEDIATO e levar consigo o frasco para injectáveis ou o folheto informativo. Aplicar uma embalagem de gelo (não o gelo directamente) no local de injeção.

NOTA PARA O MÉDICO: consulte o interior do rótulo ou o folheto informativo para mais detalhes.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura, administrar no prazo de 28 dias.
Administrar até.....

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Proteger da luz solar directa.

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

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

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 do alcance e da vista das crianças.

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

A ser completado nacionalmente.

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

A ser completado nacionalmente.

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

Nome do produto (a ser completado nacionalmente)

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:

A ser completado nacionalmente

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

A ser completado nacionalmente

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

A ser completado nacionalmente

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

Tilmicosina 300 mg/ml

4. INDICAÇÕES

Bovinos

Tratamento da doença respiratória bovina (DRB) associada a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento da necrobacilose interdigital.

Ovinos

Tratamento de infecções do tracto respiratório causadas por *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Tratamento da doença podal nos ovinos causada por *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamento da mastite ovina aguda causada por *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar por via intravenosa.

Não administrar por via intramuscular.

Não administrar a cordeiros com peso inferior a 15 kg.

Não administrar a primatas.

Não administrar a porcos.

Não administrar a cavalos e burros.

Não administrar a caprinos.

Não administrar em casos de hipersensibilidade conhecida à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Ocasionalmente, pode ocorrer um edema difuso e suave no local de injeção, mas este desaparece dentro de cinco a oito dias. Em casos raros, observaram-se decúbito, descoordenação e convulsões.

Observaram-se mortes de bovinos após uma dose intravenosa única de 5 mg/kg de peso corporal e após a injeção subcutânea de doses de 150 mg/kg de peso corporal a intervalos de 72 horas. Nos porcos, a injeção intramuscular a 20 mg/kg de peso corporal causou mortes. Os ovinos morreram após uma injeção intravenosa única de 7,5 mg/kg de peso corporal.

Caso detecte efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos e ovinos.

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

APENAS PARA INJEÇÃO SUBCUTÂNEA.

Administrar 10 mg de tilmicosina por kg de peso corporal (correspondente a 1 ml de “nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)” por 30 kg de peso corporal).

Bovinos:

Método de administração:

Retirar a dose necessária do frasco e retirar a seringa da agulha, deixando a agulha no frasco. Quando é necessário tratar um grupo de animais, deixar a agulha no frasco para retirar as doses subsequentes. Segurar o animal e inserir subcutaneamente uma agulha separada da seringa no local de injeção, de preferência numa prega de pele sobre a caixa torácica atrás da articulação escapulo-umeral. Fixar a seringa à agulha e injectar na base da prega de pele. Não injectar mais de 20 ml por local de injeção.

Ovinos:

Método de administração:

A pesagem exacta dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. A utilização de uma seringa de 2 ml ou menos melhora a dosagem precisa.

Retirar a dose necessária do frasco e retirar a seringa da agulha, deixando a agulha no frasco. Segurar a ovelha, debruçando-se sobre o animal, e inserir subcutaneamente uma agulha separada da seringa no local de injeção, que deve ser numa prega de pele sobre a caixa torácica atrás da articulação escapulo-umeral. Fixar a seringa à agulha e injectar na base da prega de pele. Não injectar mais de 2 ml por local de injeção.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Devem tomar-se em consideração as políticas oficiais, nacionais e regionais, relativas à administração de antimicrobianos quando se utilizar o medicamento veterinário.

Para evitar a auto-injeção, não utilizar equipamento de injeção automática.

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade.

Se não se notar melhoria dentro de 48 horas, deve confirmar-se o diagnóstico.

Evitar a introdução de contaminação no frasco para injectáveis durante a administração. Não administrar "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*" se notar qualquer matéria particulada e/ou um aspecto físico alterado.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carnes e vísceras: 70 dias

Leite: 36 dias

Se o medicamento veterinário for administrado a vacas durante o período seco ou a vacas leiteiras prenhes, o leite não deve ser utilizado para consumo humano até aos 36 dias após o parto.

Ovinos:

Carnes e vísceras: 42 dias

Leite: 18 dias

Se o medicamento veterinário for administrado a ovelhas durante o período seco ou a ovelhas prenhes, o leite não deve ser utilizado para consumo humano até aos 18 dias após o parto.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Proteger da luz solar directa

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo, depois de EXP.

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

Não administrar "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*" se notar qualquer matéria particulada e/ou um aspecto físico alterado.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie-alvo:

Ovinos

Os ensaios clínicos não demonstraram uma cura bacteriológica nos ovinos com mastite aguda causada por *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

Não administrar a cordeiros com peso inferior a 15 kg, uma vez que há um risco de toxicidade por sobredosagem.

A pesagem exacta dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. A utilização de uma seringa de 2 ml ou menos irá facilitar uma dosagem exacta.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais:

Advertências para a pessoa que administra o medicamento

A INJECCÃO DE TILMICOSINA EM SERES HUMANOS PODE SER FATAL – TER EXTREMO CUIDADO PARA EVITAR A AUTO-INJECCÃO ACIDENTAL E SEGUIR COM PRECISÃO AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E AS ORIENTAÇÕES ABAIXO.

- Este medicamento veterinário só deve ser administrado por um médico veterinário.

- Nunca transportar uma seringa carregada com "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*" com a agulha fixada. A agulha só deve ser ligada à seringa ao encher a seringa ou ao administrar a injeção. Manter a seringa e a agulha sempre separadas.
- Não utilizar equipamento de injeção automática.
- Certificar-se que os animais estão devidamente seguros, incluindo os que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhar sozinho ao utilizar "*nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)*".
- Em caso de auto-injeção, PROCURAR AUXÍLIO MÉDICO IMEDIATO e levar consigo o frasco para injectáveis ou o folheto informativo. Aplicar uma embalagem de gelo (não o gelo directamente) no local de injeção.

Advertências adicionais de segurança para o utilizador:

- Evitar o contacto com a pele e os olhos. Enxaguar imediatamente com água quaisquer salpicos na pele ou nos olhos.
- Pode causar sensibilização em contacto com a pele. Lavar as mãos depois de administrar.

NOTA PARA O MÉDICO

A INJEÇÃO DE TILMICOSINA EM SERES HUMANOS FOI ASSOCIADA A FATALIDADES.

O sistema cardiovascular é o alvo da toxicidade, e esta toxicidade pode dever-se ao bloqueio do canal de cálcio. A administração de cloreto de cálcio por via intravenosa só deve ser considerada se houver uma confirmação positiva de exposição a tilmicosina.

Em estudos realizados com animais, a tilmicosina induziu um efeito inotrópico negativo com taquicardia consequente, e uma redução na pressão arterial no sistema sistémico e na pressão arterial no pulso.

NÃO ADMINISTRAR ADRENALINA NEM ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS, COMO POR EXEMPLO PROPRANOLOL.

Nos porcos, a letalidade induzida por tilmicosina é potenciada pela adrenalina.

Nos cães, o tratamento com cloreto de cálcio por via intravenosa mostrou um efeito positivo no estado inotrópico do ventrículo esquerdo e algumas melhorias na pressão arterial e na taquicardia.

Os dados pré-clínicos e um relatório clínico isolado sugerem que a perfusão de cloreto de cálcio pode ajudar a inverter as alterações induzidas por tilmicosina na pressão arterial e na frequência cardíaca nos seres humanos.

A administração de dobutamina também deve ser considerada devido aos seus efeitos inotrópicos positivos, ainda que esta não influencie a taquicardia.

Uma vez que a tilmicosina persiste nos tecidos durante vários dias, o sistema cardiovascular deve ser atentamente monitorizado e deve prestar-se tratamento de suporte.

Aconselham-se os médicos a tratar pacientes expostos a este composto que debatam a gestão clínica com o Serviço de Informações Anti-Venenos através do: ... **indicação do número nacional relevante (a ser completado nacionalmente)**

Gestação:

A segurança do medicamento veterinário não foi estabelecida durante a gestação.

Administrar de acordo com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Nos bovinos injeções subcutâneas de 10, 30 e 50 mg/kg de peso corporal, repetidas três vezes num intervalo de 72 horas, não causaram a morte. Conforme o esperado, desenvolveu-se edema no local da

injecção. A única lesão observada na autópsia foi uma necrose do miocárdio no grupo tratado com 50 mg/kg de peso corporal.

Doses de 150 mg/kg, administradas por via subcutânea com um intervalo de 72 horas, causaram a morte. Observou-se edema no local da injecção e na autópsia a única lesão determinada foi uma ligeira necrose do miocárdio. Outros sintomas observados foram: dificuldade em movimentar-se, redução do apetite e taquicardia.

Nos ovinos, as injecções únicas (cerca de 30 mg/kg de peso corporal) podem causar um ligeiro aumento da frequência respiratória. Doses mais elevadas (150 mg/kg de peso corporal) causaram ataxia, letargia e a incapacidade de levantar a cabeça.

Ocorreram mortes após uma única injecção intravenosa de 5 mg/kg de peso corporal nos bovinos e de 7,5 mg/kg de peso corporal nos ovinos.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deverá ser misturado com outro medicamento veterinário.

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

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou esgotos domésticos.

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a protecção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

A ser completado nacionalmente.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

"nome do medicamento (a ser completado nacionalmente)" apresenta-se em frascos para injectáveis em vidro castanho de 25 ml, 50 ml, 100 ml ou 250 ml (Tipo I ou Tipo II) vedados com uma rolha de borracha e selo externo de alumínio. Cada frasco para injectáveis encontra-se embalado numa caixa de cartão. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.