

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS, ESPÉCIES-ALVO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO,
TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NO
ESTADO-MEMBRO**

40 g de tilmicosina por 1000 g

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Bélgica	Pulmotil 40 VET Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Pulmotil G 40 AMV	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Pulmotil G 40 Granulat	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dinamarca	Pulmotil Vet	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Espanha	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Espanha	PULMOTIL 40	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
França	Lilly France SA Départament Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex França	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral

Irlanda	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Pulmotil G40 Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Países Baixos	Eli Lilly Nederland BV Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Países Baixos	Pulmotil G40 premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	40 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral

100 g de tilmicosina por 1000 g

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Áustria	PULMOTIL Prämix 10% - Granulat für Schweine	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Bélgica	Pulmotil 100 VET Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel Bélgica	Pulmotil 100 Granules	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Pulmotil G 100 AMV	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Pulmotil G 100	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dinamarca	Pulmotil Vet	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral

Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dinamarca	Pulmotil Vet Oralt pulver	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Espanha	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Espanha	PULMOTIL 100	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Irlanda	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Pulmotil G100 Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Itália	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Itália	PULMOTIL G100 PREMIX	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Luxemburgo	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Bélgica	Pulmotil 100 Vet Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Países Baixos	Eli Lilly Nederland BV Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Países Baixos	Pulmotil G100 premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Reino Unido	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Pulmotil G100 Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	100 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral

200 g de tilmicosina por 1000 g

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Áustria	Pulmotil Prämix 20%	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos, coelhos	Oral
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Bélgica	Pulmotil 200 VET Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos, coelhos	Oral
República Checa	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Chipre	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	Pulmotil G200 Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Pulmotil G 20% AMV	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suínos	Oral

Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Pulmotil G 20%	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dinamarca	Pulmotil Vet	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Grécia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	Pulmotil 200 medicated premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Espanha	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Espanha	PULMOTIL 200	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Hungria	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	Pulmotil G 200 premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Irlanda	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Pulmotil G200 Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral

Itália	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Itália	PULMOTIL G200 PREMIX	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños, coelhos	Oral
Letónia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	Pulmotil 200 premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Luxemburgo	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Bélgica	Pulmotil 200 Vet Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños, coelhos	Oral
Países Baixos	Eli Lilly Nederland BV Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Países Baixos	Pulmotil G200 premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Polónia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	Pulmontil 200	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral

Roménia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	Pulmotil 200 Vet Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral
Eslováquia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Áustria	PULMOTIL G 200	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños para engorda	Oral
Reino Unido	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Pulmotil G200 Premix	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	200 g de tilmicosina por 1000 g	Suíños	Oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DA ROTULAGEM

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PULMOTIL VET PREMIX

1. Introdução

Pulmotil VET Premix como ração medicamentada encontra-se actualmente registado em 19 Estados-Membros da UE, encontrando-se disponível em três dosagens diferentes (40 g, 100 g e 200 g por kg). A maior parte das autorizações de introdução no mercado foi aprovada através de procedimentos nacionais. No entanto, foram também concedidas autorizações de introdução no mercado através de dois Procedimentos de Reconhecimento Mútuo diferentes, com a Itália e a Irlanda como Estados-Membros de Referência.

O presente procedimento de consulta estava relacionado com as decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros em relação ao RCM dos medicamentos Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix e denominação associada, tendo sido iniciado pela Bélgica.

As principais áreas de divergência a nível dos RCM existentes (lista não exaustiva) são:

- 4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo: em alguns Estados-Membros o medicamento está indicado para coelhos e noutros não.
- 4.9 Posologia e via de administração: as doses recomendadas para administração e a duração do tratamento variam entre os Estados-Membros.
- 4.11 Intervalo(s) de segurança: no caso dos suínos, os intervalos de segurança do medicamento variam entre os Estados-Membros, entre 7 e 21 dias antes do abate.

2. Discussão

A pedido do CVMP, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado apresentaram:

- uma lista exaustiva das diferenças entre os RCM do medicamento autorizado nos Estados-Membros,
- uma proposta de harmonização da informação sobre o medicamento (RCM, rotulagem e folheto informativo), tomando em consideração as mais recentes normas orientadoras,
- os dados disponíveis relevantes que fundamentam a proposta de harmonização da informação sobre o medicamento.

Eficácia em suínos

O CVMP avaliou, relativamente à utilização preventiva, um estudo piloto, quatro estudos de determinação da dose e 12 relatórios de ensaios de campo. Em relação às utilizações para tratamento, foram avaliados os relatórios de ensaios de campo incluídos nos dois programas de Ensaios Clínicos de Campo Europeus (9 ensaios de campo na primeira fase e 10 ensaios de campo na segunda fase), bem como dois relatórios de ensaios de campo adicionais.

O CVMP aceita que a reivindicação de eficácia da dose de 8 a 16 mg/kg pc/dia de tilmicosina (equivalente a 200 a 400 ppm na ração) durante um período de 15 a 21 dias para a prevenção e o tratamento de infecções respiratórias em suínos ficou demonstrada.

Em relação aos agentes patogénicos envolvidos, o microrganismo *Haemophilus parasuis* deve ser retirado. Pode ser aceite a seguinte indicação: Prevenção e tratamento de doença respiratória em suínos causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e outros organismos sensíveis à tilmicosina.

Eficácia em coelhos

Os coelhos apenas foram aprovados como espécie-alvo na Áustria, Bélgica, Itália e Luxemburgo para o Pulmotil 200 Vet premix. O CVMP avaliou uma abordagem FC/FD que apoia a utilização na doença respiratória em coelhos e um ensaio clínico, assim como os dados bibliográficos e de farmacovigilância fornecidos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado. No que respeita à inclusão no RCM da Áustria e da Itália de indicações que abrangem doença entérica causada por espécies de *Clostridium*, o CVMP concluiu que não foram fornecidos dados que apoiem esta reivindicação.

Em relação ao perfil de benefício/risco para a espécie-alvo coelhos, o CVMP considera que o perfil de benefício/risco é positivo:

- apesar de o estudo clínico de campo que utilizou a dosagem do medicamento ter algumas limitações, os estudos pré-clínicos e os dados recentes sobre a CIM (concentração inibitória mínima) sugerem que a dose eficaz na ração é de 12,5 mg/kg durante 7 dias para a prevenção e o tratamento de doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* em coelhos,
- os coelhos são uma espécie pouco importante, com problemas específicos de acesso a medicamentos veterinários autorizados,
- o histórico de utilização e os vários passos de controlo encontram-se estabelecidos no RCM harmonizado (recomendação da realização de amostragem bacteriológica e testes de sensibilidade).

O CVMP pode aceitar:

- a) A indicação de utilização em coelhos: Prevenção e tratamento de doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* susceptíveis à tilmicosina.
- b) Posologia e via de administração: Administração na ração a 12 mg/kg de peso corporal/dia de tilmicosina (equivalente a 200 ppm na ração) durante 7 dias.

Intervalos de segurança

A proposta dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado para harmonizar o intervalo de segurança para ambas as espécies, com base nos estudos fundamentais de resíduos apresentados pode ser aceite:

Suínos: 21 dias

Coelhos: 4 dias

Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: a proposta de 2 anos é aceitável.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses; não está incluído na proposta dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, mas faz parte da Autorização de Introdução no Mercado em 3 Estados-Membros.

Em relação ao “prazo de validade quando incorporado no alimento farináceo ou granulado”, o CVMP não pode aceitar a proposta dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado de “3 meses, excepto no caso de ração medicamentada contendo 30 % de trigo, em que o prazo de validade é reduzido para 1 mês”. Apesar de a tilmicosina ter aparentemente uma estabilidade aceitável ao longo de 3 meses a 25 °C em alimentos do tipo farináceo, o seu comportamento em alimentos do tipo granulado não é o mesmo. O súbito declínio em potência da tilmicosina depois de um mês a 25 °C nas rações granuladas com níveis de trigo superiores a 30 % é preocupante. Este facto faz prever que possam existir outros componentes (tais como outros cereais) que produzam um efeito semelhante,

dado que a razão para este declínio de actividade não foi explicada no pedido e permanece desconhecida. Em conclusão, o prazo de validade recomendado após incorporação em alimento farináceo ou granulado é de 1 mês em relação a ambas as espécies-alvo.

Harmonização do RCM

Nos casos em que as indicações em coelhos são restringidas a infecções respiratórias, o CVMP pode aceitar esta reivindicação. O CVMP pode igualmente aceitar a posologia proposta para suínos e coelhos, visto que se encontra em conformidade com a utilizada em estudos experimentais e de campo.

O CVMP recomenda que, em relação ao RCM proposto pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, sejam feitas as seguintes alterações adicionais:

- Indicação para suínos: a eliminação do microrganismo *Haemophilus parasuis*
- Contra-indicações: a inclusão de uma nova menção relativa à hipersensibilidade à tilmicosina
- A inclusão de uma nova menção relativa à utilização prudente: É recomendada a realização de amostragem bacteriológica e testes de sensibilidade devido à provável variabilidade (no tempo, geográfica) da ocorrência de resistência à tilmicosina em bactérias
- A modificação das precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais
- Devem ser adicionadas duas frases no ponto 4.9: Em conformidade com as informações fornecidas, observou-se que, antes da incorporação final na ração, foi realizada uma pré-mistura com uma quantidade adequada de ração. Além disso, a temperatura nas condições de preparação do granulado não excedeu os 75 °C
- A taxa de inclusão na ração estabelecida nos quadros (4.9) será diferente para cada dosagem do medicamento
- A referência a cascas de arroz deve ser retirada do RCM. Em relação à lista de excipientes, a diferença a nível das formulações das diferentes dosagens do medicamento deve ser resolvida através da utilização de RCM independentes, de acordo com a dosagem do medicamento.
- Deve ser adicionado o prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário
- O prazo de validade quando incorporado no alimento farináceo ou granulado: 1 mês
- A descrição da natureza e composição do acondicionamento primário deve ser harmonizada

Tendo considerado os fundamentos do procedimento de consulta e a resposta dada pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, o CVMP concluiu que o perfil de benefício/risco do medicamento é favorável para utilização em suínos e coelhos, tendo em conta as alterações recomendadas do Resumo das Características do Medicamento e da informação sobre o medicamento (Anexo 1).

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DA ROTULAGEM

Considerando que:

- A eficácia contra infecções causadas por *Haemophilus parasuis* em suínos não foi consubstanciada,
- As contra-indicações devem incluir uma menção relativa à hipersensibilidade à tilmicosina,
- É recomendada a realização de amostragem bacteriológica e testes de sensibilidade devido à provável variabilidade (no tempo, geográfica) da ocorrência de resistência à tilmicosina em bactérias,
- As precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais devem ser modificadas,
- Deve ser proporcionada informação sobre a pré-mistura antes do procedimento de preparação do granulado e a temperatura durante esse procedimento,

- A taxa de inclusão na ração estabelecida será diferente para cada dosagem do medicamento,
- A referência a cascas de arroz deve ser retirada,
- O prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário deve ser incluído,
- O prazo de validade demonstrado quando incorporado no alimento farináceo ou granulado é de 1 mês,
- A descrição da natureza e composição do acondicionamento primário deve ser harmonizada,
- O RCM completo deve ser harmonizado no quadro do presente procedimento de consulta,

o CVMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento e a rotulagem se encontram estabelecidos no Anexo III para o Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix e denominações associadas.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

A ser completado nacionalmente

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância activa:

Tilmicosina (sob a forma de fosfato) 40 g/kg

Substância activa:

Tilmicosina (sob a forma de fosfato) 100 g/kg

Substância activa:

Tilmicosina (sob a forma de fosfato) 200 g/kg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso.

Material granuloso de fluxo livre com tonalidade amarelada a avermelhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Suínos e coelhos

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Suínos: Prevenção e tratamento de doença respiratória causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e outros organismos sensíveis à tilmicosina.

Coelhos: Prevenção e tratamento de doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, susceptíveis à tilmicosina.

4.3 Contra-indicações

Não deve ser permitido a cavalos ou outros solípedes (*Equidae*) o acesso a alimentos contendo tilmicosina. Os cavalos alimentados com alimento medicamentoso com tilmicosina podem apresentar sinais de toxicidade com letargia, anorexia, redução do consumo de alimentos, fezes soltas, cólicas, distensão abdominal e morte.

Não administrar em caso de hipersensibilidade à tilmicosina ou a algum dos excipientes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Em condições práticas, na gestão de surtos de doença respiratória, reconhece-se que os animais com doença aguda têm inapetência e necessitam de terapêutica parentérica.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A administração inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tilmicosina e diminuir a eficácia do tratamento com substâncias relacionadas com a tilmicosina.

Devem ter-se em consideração as medidas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais quando o medicamento veterinário é administrado.

Devido à provável variabilidade (temporal, geográfica) na ocorrência de resistência das bactérias à tilmicosina, recomendam-se a amostragem bacteriológica e a realização de testes de sensibilidade.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

- A tilmicosina pode induzir irritação. Os macrólidos, como a tilmicosina, também podem causar hipersensibilidade (alergia) após injeção, inalação, ingestão ou contacto com a pele ou com os olhos. A hipersensibilidade à tilmicosina pode levar a reacções cruzadas com outros macrólidos e vice-versa. As reacções alérgicas a estas substâncias podem ocasionalmente ser graves e, por conseguinte, deve evitar-se o contacto directo.
- Para evitar a exposição durante a preparação do alimento medicamentoso, utilizar vestuário de protecção, óculos de segurança, luvas impermeáveis e utilizar ou uma meia máscara respirador descartável em conformidade com a Norma Europeia EN149 ou um respirador não descartável em conformidade com a Norma Europeia EN140 com um filtro em conformidade com a EN143. Não comer, beber ou fumar ao manusear este medicamento veterinário. Lavar as mãos após a administração do medicamento veterinário.
- Em caso de ingestão accidental, lavar a boca imediatamente com água e dirigir-se a um médico. Na eventualidade de contacto cutâneo accidental, lavar minuciosamente com água e sabão. Em caso de contacto ocular accidental, irrigar abundantemente os olhos com água limpa e corrente.
- Não manusear o medicamento veterinário se for alérgico aos respectivos componentes.
- Caso desenvolva sintomas após a exposição, como uma erupção cutânea, deve dirigir-se a um médico e mostrar-lhe esta advertência. A tumefacção da face, lábios e olhos ou a dificuldade em respirar são sintomas mais graves e necessitam de cuidados médicos urgentes.

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Em casos muito raros, a ingestão de alimento pode diminuir (incluindo a recusa de alimento) em animais a tomar alimento medicamentoso. Este efeito é transitório.

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

A segurança de tilmicosina não foi estabelecida em varrões utilizados para fins reprodutivos.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Desconhecidas.

4.9 Posologia e via de administração

A ingestão de alimento medicamentoso depende do estado clínico dos animais. Para obter uma dosagem correcta, a concentração de tilmicosina tem de ser ajustada em conformidade.

Utilizar a seguinte fórmula:

$$\text{Kg Pré-mistura medicamentosa /tonelada alimento} = \frac{\text{Taxa da dose (mg/kg peso corporal)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Ingestão diária de alimento (kg)}} \\ \times \text{dosagem da pré-mistura medicamentosa (g/kg)}$$

Suínos

Administrar nos alimentos a uma dose de 8 a 16 mg/kg de peso corporal/dia de tilmicosina (equivalente a 200 a 400 ppm no alimento) durante um período de 15 a 21 dias.

Indicação	Dose de tilmicosina	Duração do tratamento	Taxa de inclusão nos alimentos
Prevenção e tratamento da doença respiratória	8-16 mg/kg peso corporal / dia	15 a 21 dias	1-2 kg Pulmotil 200 Vet Pré-mistura medicamentosa/tonelada 2-4 kg Pulmotil 100 Vet Pré-mistura medicamentosa /tonelada 5-10 kg Pulmotil 40 Vet Pré-mistura medicamentosa /tonelada

Coelhos

Administrar no alimento a 12 mg/kg peso corporal/dia de tilmicosina (equivalente a 200 ppm no alimento) durante 7 dias.

Indicação	Dose de tilmicosina	Duração do tratamento	Taxa de inclusão nos alimentos
Prevenção e tratamento da doença respiratória	12 mg/kg de peso corporal / dia	7 dias	1 kg Pulmotil 200 Vet Pré-mistura medicamentosa /tonelada 2 kg Pulmotil 100 Vet Pré-mistura medicamentosa/tonelada 5 kg Pulmotil 40 Vet Pré-mistura medicamentosa /tonelada

Para garantir a dispersão cuidadosa do medicamento veterinário, deve ser primeiro misturado com uma quantidade adequada de alimento antes da incorporação no alimento final.

Este medicamento veterinário pode ser incorporado em alimento granulado, pré-condicionado para o período temporal mínimo a uma temperatura não superior a 75°C.

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

Não se observaram sintomas de sobredosagem em suínos alimentados com uma ração contendo níveis de tilmicosina até 80 mg/kg de peso corporal (equivalente a 2000 ppm no alimento ou dez vezes a dose recomendada) durante 15 dias.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos: 21 dias

Coelhos: 4 dias

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: antibióticos para uso sistémico, macrólidos.

Código ATCvet: QJ01FA91.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Suínos: Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida e Actinobacillus pleuropneumoniae.

Coelhos: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus e Bordetella bronchoseptica

A evidência científica sugere que os macrólidos actuam de forma sinérgica com o sistema imunitário do hospedeiro. Os macrólidos parecem aumentar a eliminação fagocítica das bactérias. A tilmicosina mostrou inibir *in vitro* a replicação do vírus da Síndrome Reprodutiva e Respiratória Porcina em macrófagos alveolares de modo dependente da dose.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Suínos:

Absorção: Quando administrado a suínos por via oral a uma dose de 400 mg tilmicosina/kg alimento (equivalente a cerca de 21,3 mg tilmicosina/kg peso corporal/dia), a tilmicosina desloca-se rapidamente para fora do soro, para áreas de pH baixo. A concentração mais elevada no soro ($0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$) registou-se no dia 10 da medicação, mas não se encontraram concentrações acima do limite de quantificação ($0,10 \mu\text{g/ml}$) em 3 dos 20 animais examinados. As concentrações pulmonares aumentaram rapidamente entre os dias 2 e 4, mas não se obtiveram alterações significativas após quatro dias de administração. A concentração máxima nos tecidos pulmonares ($2,59 \pm 1,01 \mu\text{g/ml}$) registou-se no dia 10 de medicação.

Quando administrado a uma dose de 200 mg tilmicosina/kg alimento (equivalente a cerca de 11,0 mg/kg/dia), encontraram-se concentrações plasmáticas acima do limite de quantificação ($0,10 \mu\text{g/ml}$) em 3 dos 20 animais examinados. Encontraram-se níveis quantificáveis de tilmicosina nos tecidos pulmonares, registando-se a concentração máxima ($1,43 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$) ao dia 10 de medicação.

Distribuição: Após a administração oral, a tilmicosina é distribuída pelo organismo com níveis particularmente elevados nos pulmões e nos macrófagos do tecido pulmonar. Também se distribui nos tecidos hepáticos e renais.

Coelhos:

Absorção: Quando administrado por via oral a coelhos, a uma dose de 12 mg tilmicosina/kg de peso corporal, como dose única, há uma absorção rápida. As concentrações máximas atingiram-se em 30 minutos, obtendo-se a $C_{m\acute{a}x}$ de 0,35 µg/ml. As concentrações plasmáticas de tilmicosina diminuíram para 0,1 µg/ml no prazo de 2 horas e para 0,02 µg/ml após 8 horas. A semivida de eliminação foi de 22 horas.

Distribuição: Após a administração oral, a tilmicosina é distribuída pelo organismo com níveis particularmente elevados nos pulmões. Após 5 dias de tratamento com alimento medicamentoso a uma dosagem de 200 ppm de Pulmotil, as concentrações de tilmicosina nos tecidos pulmonares foram de 192 ± 103 µg/g.

Aplicável a ambas as espécies:

Biotransformação: Formam-se vários metabolitos, sendo o predominante identificado como T1. No entanto, a maior parte da tilmicosina é excretada inalterada.

Eliminação: Após a administração oral, a tilmicosina é excretada sobretudo através da bÍlis para as fezes, mas uma pequena proporção é excretada através da urina.

Propriedades ambientais

A via primária de exposição ambiental é a partir do adubo aplicado em terrenos agrícolas como fertilizante. A tilmicosina degrada-se/declina lentamente no solo. Por conseguinte, para proteger os solos e os lençóis de água, não deve espalhar-se adubo de suínos nas pastagens e, quando espalhado em terra arável, introduzir a uma profundidade de 30 cm. As avaliações ambientais demonstraram que não se prevê que o uso de Pulmotil Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso conforme indicado tenha qualquer impacto sobre o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Em medicamento veterinário com

a dosagem de 40 e 100 g de tilmicosina/kg:

Espigas de milho trituradas
Óleo de soja (conforme indicado na Ph. Eur)
Resíduo de soja

Em medicamento veterinário com a
dosagem de 200 g de tilmicosina/kg:

Espigas de milho trituradas
Óleo de soja

6.2 Incompatibilidades

O medicamento veterinário não deve ser incorporado em alimentos que contenham Bentonite.

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: 3 meses.

Prazo de validade quando incorporado no alimento farináceo ou granulado: 1 mês.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local seco.

Não conservar acima de 25°C.

Proteger da luz solar directa.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

O medicamento veterinário com a dosagem de 40 e 100 g de tilmicosina/kg é embalado numa das seguintes formas:

1. Sacos de polietileno/poliamida/polietileno (camada interna) contendo 10 kg de produto, ou
2. Sacos de papel/polietileno/alumínio/polietileno/papel contendo 2 kg, 5 kg ou 10 kg de produto.

O medicamento veterinário com a dosagem de 200 g de tilmicosina/kg é embalado numa das seguintes formas:

1. Saco de polietileno/poliamida/polietileno (camada interna) contendo 10 kg de produto, ou
2. Saco de 1 kg com fundo pré-formado, construído utilizando um laminado de papel/polietileno/alumínio/polietileno/papel com encerramento por costura ou termosselado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

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

Consulte a secção de propriedades ambientais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Para implementação nacional}

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

{Para implementação nacional}

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

A ser completado nacionalmente

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Substância activa:

Tilmicosina (sob a forma de fosfato) 40 g/kg

Substância activa:

Tilmicosina (sob a forma de fosfato) 100 g/kg

Substância activa:

Tilmicosina (sob a forma de fosfato) 200 g/kg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

40 g/kg pré-mistura medicamentosa:

2 kg, 5 kg e 10 kg

100 g/kg pré-mistura medicamentosa:

2 kg, 5 kg e 10 kg

200 g/kg: 1 kg e 10 kg

5. ESPÉCIES-ALVO

Suínos

Coelhos

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Suínos: Prevenção e tratamento de doença respiratória causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e outros organismos sensíveis à tilmicosina.

Coelhos: Prevenção e tratamento de doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, susceptíveis à tilmicosina.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização na ração.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo no verso do saco.

Suínos

Administrar nos alimentos a uma dose de 8 a 16 mg/kg de peso corporal/dia de actividade de tilmicosina (equivalente a 200 a 400 ppm no alimento) durante um período de 15 a 21 dias.

Coelhos

Administrar no alimento a 12 mg/kg de peso corporal/dia de tilmicosina (equivalente a 200 ppm no alimento) durante 7 dias.

O medicamento veterinário não deve ser incorporado em alimentos que contenham Bentonite.

Para garantir a dispersão cuidadosa do medicamento veterinário, deve ser primeiro misturado com uma quantidade adequada de alimento antes da incorporação no alimento final.

Este medicamento veterinário pode ser incorporado em alimento granulado, pré-condicionado para o período temporal mínimo a uma temperatura não superior a 75°C.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos: 21 dias

Coelhos: 4 dias

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

Não permitir que cavalos e outros solípedes (*Equidae*) tenham acesso ao alimento medicamentoso contendo tilmicosina.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à tilmicosina devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto directo com os olhos, a pele e as membranas mucosas ao realizar a mistura e ao manusear o medicamento veterinário. Deve ser usado equipamento de protecção pessoal.

Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o rótulo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL Depois da primeira abertura da embalagem, utilizar dentro de 3 meses

Depois de incorporado no alimento farináceo ou granulado, utilizar dentro de 1 mês

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em local seco.

Não conservar acima de 25 °C.

Proteger da luz solar directa.

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

O medicamento veterinário não utilizado ou os 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

Exclusivamente para uso veterinário.
Medicamento veterinário sujeito a receita médico veterinária.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

{Para implementação nacional}

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

{Para implementação nacional}

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote