

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Vetmulin 450 mg/g granulado para administración en agua de bebida para porcino, pollos y pavos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa:

Cada gramo contiene: 450,0 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 364,2 mg de tiamulina)

Excipientes:

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para administración en agua de bebida.

Granulado color blanco a amarillo claro

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Porcino, aves (pollos y pavos).

4.2 Indicaciones de uso (especificando las especies de destino)

Porcino

Tratamiento de la disentería porcina ocasionada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensible a la tiamulina. Se debe establecer la presencia de la enfermedad en la granja antes de usar el medicamento veterinario.

Tratamiento de la espiroquetosis colónica porcina (colitis) ocasionada por *Brachyspira pilosicoli* sensible a la tiamulina. Se debe establecer la presencia de la enfermedad en la granja antes de usar el medicamento veterinario.

Tratamiento de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) ocasionada por *Lawsonia intracellularis* sensible a la tiamulina. Se debe establecer la presencia de la enfermedad en la granja antes de usar el medicamento veterinario.

Tratamiento y prevención de la neumonía enzoótica ocasionada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* sensible a la tiamulina. Se debe establecer la presencia de la enfermedad en la granja antes de usar el medicamento veterinario.

Tratamiento de la pleuroneumonía ocasionada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible a la tiamulina. Se debe establecer la presencia de la enfermedad en la granja antes de usar el medicamento veterinario.

Pollos

Tratamiento y prevención de la enfermedad respiratoria crónica ocasionada por *Mycoplasma gallisepticum* y la aerosaculitis y la sinovitis infecciosa provocadas por *Mycoplasma synoviae* sensibles a la tiamulina. Se debe establecer la presencia de la enfermedad en la granja antes de usar el medicamento veterinario.

Pavos

Tratamiento y prevención de la sinusitis infecciosa y la aerosaculitis ocasionadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis* sensibles a la tiamulina. Se debe establecer la presencia de la enfermedad en la granja antes de usar el medicamento veterinario.

4.3 Contraindicaciones

No usar en animales con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a algún excipiente.

No administrar a porcino y aves que puedan recibir medicamentos con monensina, narasina o salinomycin durante o al menos siete días antes o después del tratamiento con tiamulina. Puede producirse una reducción grave del crecimiento o incluso la muerte.

Ver la sección 4.8 para más información sobre la interacción entre tiamulina e ionóforos.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Los animales con una ingesta de agua reducida y/o que presentan una enfermedad debilitante deben recibir el tratamiento por vía parenteral.

La ingesta de agua puede reducirse durante la administración de tiamulina en aves. Parece ser que depende de la concentración ya que 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 1,11 g de medicamento) en 4 litros de agua, reduce la ingesta en aproximadamente un 10% y 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 1,11 g de medicamento) en 2 litros de agua, la reduce en un 15% en pollos. No se ha observado un efecto adverso en el desempeño general de las aves o en la eficacia del medicamento veterinario pero es preciso realizar un seguimiento de la ingesta de agua en intervalos frecuentes, sobre todo con un clima caluroso. En pavos es más pronunciado, con una reducción de alrededor del 20% y, por lo tanto, se recomienda no superar la concentración de 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina en 2 litros de agua de bebida.

Se debe evitar un uso repetido mejorando la administración del tratamiento y mediante la limpieza y desinfección.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del medicamento veterinario debe basarse en las pruebas de sensibilidad de la bacteria aislada del animal. Si esto no es posible, la terapia debería basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de granja) acerca de la sensibilidad de la bacteria diana. El uso inapropiado del medicamento veterinario puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la tiamulina.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Debe evitarse el contacto directo con la piel, los ojos y las mucosas durante la manipulación o mezcla del medicamento veterinario con el uso de mono, guantes impermeables y gafas de seguridad.

En caso de contacto accidental con los ojos, lavarlos inmediatamente con agua. Solicitar atención médica si persiste la irritación.

Al manipular el producto, debe evitarse la inhalación del polvo mediante una mascarilla desechable según la Norma Europea EN149 o una mascarilla desechable según la Norma Europea EN 140 con un filtro EN143. Hay que quitarse la ropa contaminada y limpiar inmediatamente con agua cualquier salpicadura en la piel.

Lavar las manos después de su uso.

Debe evitarse su ingestión accidental. En caso de ingestión accidental, acuda a un médico de inmediato y enséñele el prospecto o la etiqueta al médico.

Las personas con hipersensibilidad conocida a la tiamulina deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En muy raras ocasiones se han descrito casos de eritema o edema leve de la piel en porcino después de la administración de tiamulina.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante gestación y la lactancia o puesta

Porcino

El medicamento veterinario puede utilizarse durante la gestación y la lactancia.

Pollos y pavos

El medicamento veterinario puede administrarse a gallinas ponedoras y pollos y pavos de cría.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que la tiamulina interactúa con ionóforos, tales como monensina, salinomycin y narasina, y puede producir signos indistinguibles de una toxicosis de ionóforos. Por lo tanto, durante el tratamiento con tiamulina o al menos 7 días antes o después del mismo, no se debe administrar a los animales ningún medicamento que contenga monensina, salinomycin o narasina. Esto podría ocasionar una reducción grave del crecimiento, ataxia, parálisis o muerte.

Si se observan signos de una interacción, suspender la administración del agua de bebida medicada con tiamulina y del pienso contaminado por ionóforos inmediatamente. Retirar el pienso y sustituirlo por alimento fresco que no contenga los anticoccidiales monensina, salinomycin o narasina.

Parece ser que el uso concomitante de tiamulina y los anticoccidiales ionóforos divalentes lasalocida y semduramicina no causa interacciones; sin embargo, el uso concomitante de maduramicina puede dar lugar a una disminución leve a moderada del crecimiento en pollos. La situación es transitoria y la recuperación suele tener lugar entre 3 y 5 días después de la retirada del tratamiento con tiamulina.

4.9 Posología y vía de administración

Administración oral en agua de bebida.

Cuando se administran grandes volúmenes de agua, primero es necesario preparar una solución concentrada y después, se debe diluir hasta la concentración final requerida.

Cada día se deben preparar soluciones frescas de agua de bebida medicada con tiamulina.

Con el fin de garantizar una posología correcta, es preciso determinar el peso vivo lo más exactamente posible para evitar la administración de una dosis insuficiente. La ingesta de agua medicada depende del cuadro clínico de los animales. Para obtener la posología correcta, es necesario ajustar la concentración de tiamulina según corresponda.

Con el fin de evitar interacciones entre ionóforos y tiamulina, el veterinario y el granjero deben comprobar que la etiqueta del pienso no indica que contiene salinomycin, monensina y narasin.

En los pollos y pavos, para evitar interacciones entre los ionóforos incompatibles, monensina, narasin y salinomycin, y tiamulina, habrá que notificar a la fábrica de piensos que suministre el pienso para las aves, que se usará tiamulina y que estos anticoccidiales no deben incluirse en el pienso o contaminar el pienso.

El pienso tiene que ser analizado para detectar ionóforos antes de su uso si hay alguna sospecha de que puede ocurrir la contaminación del pienso.

Si tiene lugar una interacción, suspender la medicación con tiamulina de inmediato y sustituir con agua de bebida fresca. Retirar el pienso contaminado lo antes posible y sustituirlo por pienso que no contenga ionóforos incompatibles con tiamulina.

La posología del medicamento a incorporar debe establecerse conforme a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg del medicamento veterinario por kg de peso vivo y día)}}{\text{Consumo diario medio de agua (litros) por animal y día}} \times \frac{\text{Peso vivo medio (kg) de los animales a tratar}}{\text{Consumo diario medio de agua (litros) por animal y día}} = \text{.....mg del medicamento veterinario por litro de agua de bebida}$$

Pollos:

Para el tratamiento y la prevención de la enfermedad respiratoria crónica ocasionada por *Mycoplasma gallisepticum* y la aerosaculitis y la sinovitis infecciosa provocadas por *Mycoplasma synoviae*.

Se establece una dosis de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo administrada diariamente durante un periodo de 3 a 5 días consecutivos.

Pavos:

Para el tratamiento y la prevención de la sinusitis infecciosa y la aerosaculitis ocasionadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis*.

Se establece una dosis de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo administrada diariamente durante un periodo de 3 a 5 días consecutivos.

Porcino:

Para el tratamiento de la disentería porcina ocasionada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Se establece una dosis de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de porcino durante 3 a 5 días consecutivos dependiendo de la gravedad de la infección y/o la duración de la enfermedad.

Para el tratamiento de la espiroquetosis colónica porcina (colitis) ocasionada por *Brachyspira pilosicoli*.

Se establece una dosis de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de porcino durante 3 a 5 días consecutivos dependiendo de la gravedad de la infección y/o la duración de la enfermedad.

Para el tratamiento de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) ocasionada por *Lawsonia intracellularis*.

Se establece una dosis de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de porcino durante 5 días consecutivos.

Para el tratamiento y la prevención de la neumonía enzoótica ocasionada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* sensible a la tiamulina.

Se establece una dosis de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

Para el tratamiento de la pleuroneumonía ocasionada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible a la tiamulina.

Se establece una dosis de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

Usar un equipo de pesaje correctamente calibrado para pesar la cantidad necesaria de medicamento.

La solubilidad máxima del medicamento veterinario es 10 g/l.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

Pollos y pavos:

Con respecto a las aves de corral, se observa un índice terapéutico relativamente elevado con hidrogenofumarato de tiamulina y la probabilidad de una sobredosis se considera remota, sobre todo considerando que la ingesta de agua y, por tanto, la ingesta de hidrogenofumarato de tiamulina se reducen si se administran concentraciones anómalamente altas. La DM5 es de 1.090 mg/kg de peso vivo para pollos y de 840 mg/kg de peso vivo para pavos.

Los signos clínicos de toxicidad en pollos son vocalización, calambres clónicos, posición de puesta lateral.

Los signos en pavos son: calambres clónicos, posición de puesta lateral o dorsal, salivación y ptosis.

Porcino:

Dosis únicas de 100 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo en porcino causaron hiperpnea y molestias abdominales. A una dosis de 150 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo no se observaron efectos en el sistema nervioso central salvo por tranquilización. Una dosis de 55 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo administrada diariamente durante 14 días produjo salivación transitoria y una irritación gástrica leve. Se considera que hidrogenofumarato de tiamulina dispone de un índice terapéutico adecuado en porcino y no se ha establecido la dosis mortal mínima.

Si aparecen signos de intoxicación, suspender inmediatamente la administración de agua medicada y sustituir por agua fresca.

4.11 Tiempos de espera

Porcino:

Carne: 2 días [8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo]

Carne: 4 días [20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento veterinario)/kg de peso vivo]

Pollos:

Carne: 2 días

Huevos: cero días

Pavos:

Carne: 6 días

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC vet: QJ01XQ01

Grupo farmacoterapéutico:

Antibióticos para uso sistémico.

Pleuromutilinas.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El hidrogenofumarato de tiamulina es un antibiótico diterpeno semisintético. Actúa inhibiendo la síntesis proteica ribosomal. Es un antibiótico bacteriostático y el espectro de actividad incluye: especies de *Mycoplasma* porcinas y aviares, así como aerobios gran positivos (estreptococos y estafilococos), anaerobios (clostridia), anaerobios gran negativos (*Brachyspira hyodysenteriae* y *Brachyspira pilosicoli*) y aerobios gran negativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida*).

Se ha demostrado que la tiamulina actúa a nivel del ribosoma 70S y el principal lugar de unión se encuentra en la subunidad 50S. También es posible que disponga de un centro secundario en el lugar de unión de las subunidades 50S y 30S. Parece ser que inhibe la síntesis de proteínas microbianas mediante la producción de complejos de iniciación inactivos bioquímicos, que previenen la elongación de la cadena de polipéptidos.

Se pueden lograr concentraciones bactericidas pero varían dependiendo de la bacteria. Pueden ser de solo dos veces la CMI para *Brachyspira hyodysenteriae* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* o hasta 50 a 100 veces el nivel bacteriostático para *Staphylococcus aureus*. La distribución de CMI para tiamulina frente a *Brachyspira hyodysenteriae* es bimodal, lo que sugiere una reducción de la sensibilidad de algunas cepas a tiamulina. Debido a las limitaciones técnicas, resulta complicado analizar la sensibilidad de *Lawsonia intracellularis in vitro*.

La investigación *in vitro* ha demostrado que se pueden crear mutantes bacterianos resistentes mediante resistencia de múltiples pasos. El desarrollo de la resistencia en micoplasmas es más lento. Se ha observado resistencia contra *B. hyodysenteriae*, y puede variar a nivel geográfico.

Se ha notificado resistencia cruzada entre la tiamulina y la tilosina: Microorganismos que son resistentes a la tiamulina, son también resistentes a la tilosina tartrato, pero no al revés.

La resistencia en *Brachyspirae hyodysenteriae* puede estar causada por una mutación puntual en un gen 23S rRNA.

5.2 Datos farmacocinéticos

La tiamulina se absorbe bien desde el aparato gastrointestinal de los pollos y los pavos.

Pollos:

Hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en pollos (70% - 95%) tras la administración oral y alcanza concentraciones máximas al cabo de 2 a 4 horas ($T_{m\acute{a}x}$ 2,85 horas). Después de una dosis única de 50 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 4,02 $\mu\text{g/ml}$ en suero por análisis microbiológico y después de una dosis de 25 mg/kg fue de 1,86 $\mu\text{g/ml}$. En agua de bebida, la concentración de 250 ppm (0,025%) de hidrogenofumarato de tiamulina proporcionó un nivel sérico variable durante un período de tratamiento de 48 horas de 0,78 $\mu\text{g/ml}$ (intervalo 1,4 - 0,45 $\mu\text{g/ml}$) y a 125 ppm (0,0125%) fue de 0,38 $\mu\text{g/ml}$ (intervalo 0,65 - 0,2 $\mu\text{g/ml}$) en pollos de ocho semanas. La unión a proteínas séricas fue aproximadamente del 45%. Se distribuye ampliamente por el organismo y se ha demostrado que se concentra en el hígado y el riñón (regiones de excreción) y en los pulmones (30 veces el nivel sérico). En general, la excreción se produce a través de la bilis (55% - 65%) y los riñones (15% - 30%) principalmente como metabolitos inactivos desde un punto de vista microbiológico y es bastante rápida, el 99% de la dosis en 48 horas.

Pavos:

En pavos, los niveles séricos de hidrogenofumarato de tiamulina son más bajos con una dosis única de 50 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de 3,02 $\mu\text{g/ml}$ en suero y 25 mg/kg ofrece un valor de 1,46 $\mu\text{g/ml}$. Estos valores se lograron aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración. En aves de cría con hidrogenofumarato de tiamulina al 0,025%, el nivel sérico medio fue de 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (intervalo 0,22 - 0,5 $\mu\text{g/ml}$). La unión a proteínas séricas fue aproximadamente del 50%.

Porcino:

Hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en porcino (más del 90%) tras la administración oral y se distribuye ampliamente por el organismo. Después de una dosis oral única de 10 mg y 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 1,03 $\mu\text{g/ml}$ y 1,82 $\mu\text{g/ml}$ en suero, respectivamente, por análisis microbiológico y el $T_{m\acute{a}x}$ fue de 2 horas para ambos. Se ha demostrado que se concentra en los pulmones, los leucocitos polimorfonuclea-

res y también en el hígado, en el que se metaboliza y excreta (70% - 85%) en la bilis y el resto se excreta a través del riñón (15% - 30%). La unión a proteínas séricas es de aproximadamente el 30%. La tiamulina no absorbida ni metabolizada pasa por los intestinos hacia el colon. Se estima una concentración de tiamulina en el contenido del colon de 3,41 µg/ml tras la administración de hidrogenofumarato de tiamulina a 8,8 mg/kg de peso vivo.

5.3 Propiedades medioambientales

El hidrogenofumarato de tiamulina es persistente en suelos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona
Lactosa monohidrato

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

6.3 Periodo de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años
Período de validez después de abierto el envase primario: 3 meses
Período de validez después de la dilución o reconstitución según las instrucciones: 24 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar ni congelar.
Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Bolsa de 1 kg de tereftalato de polietileno/aluminio/polietileno de baja densidad con cierre y fondo fijo

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso.

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Amberes
Bélgica

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2116 ESP

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29 de enero de 2009

Fecha de la última renovación: 27 de diciembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2018

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Uso veterinario-Medicamento sujeto a prescripción veterinaria
Administración bajo control o supervisión del veterinario