RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

VETMULIN 125 mg/ml Solución para administración en agua de bebida para porcino y pollos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Sustancia activa	
Hidrogenofumarato de tiamulina	125 mg
(equivalente a	101,2 mg de tiamulina)

Excipientes:

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)	0,90 mg
Parahidroxibenzoato de propilo	0,10 mg

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para administración en agua de bebida.
Líquido transparente, de incoloro a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Porcino. Pollos (gallinas ponedoras).

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino:

i) Tratamiento de la disentería porcina causada por cepas de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibles a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el medicamento veterinario.

ii) Tratamiento de la espiroquetosis colónica porcina (diarrea o colitis por espiroquetas) causada por cepas de *Brachyspira pilosicoli* sensibles a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el medicamento veterinario.

iii) Tratamiento de la enteropatía proliferativa porcina (ileitis) causada por cepas de *Lawsonia intracellularis* sensibles a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el medicamento veterinario.
iv) Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo las infecciones complicadas por cepas de *Pasteurella*

multocida sensibles a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el medicamento veterinario.

Gallinas ponedoras:

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por cepas de *Mycoplasma gallisepticum* y de la aerosaculitis y la sinovitis infecciosa causadas por cepas de *Mycoplasma synoviae* sensibles a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la bandada antes de utilizar el medicamento veterinario.

4.3 Contraindicaciones

No usar en animales que podrían recibir productos que contengan monensina, narasina o salinomicina durante el tratamiento con tiamulina ni, como mínimo, durante los 7 días anteriores y siguientes a él. Puede producirse una importante reducción del crecimiento o la muerte.

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes.

Para obtener información relativa a la interacción entre la tiamulina y los compuestos ionóforos, véase la sección 4.8.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Los porcinos que presenten reducción de la ingesta de agua y/o en estado debilitado deberán tratarse por vía parenteral.

La ingesta de agua puede verse reducida durante la administración de tiamulina en las aves. Parece ser un efecto dependiente de la concentración: en pollos, con la dilución de 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 4 ml de medicamento veterinario) en 4 litros de agua se reduce la ingesta en aproximadamente un 10 %, mientras que 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 4 ml de medicamento veterinario) en 2 litros de agua la reducen en un 15 %. No parece producir ningún efecto adverso sobre el rendimiento global de las aves ni en la eficacia del medicamento veterinario, pero debe vigilarse la ingesta de agua a intervalos frecuentes, especialmente cuando hace calor.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del medicamento veterinario debe basarse en pruebas de sensibilidad de las bacterias aisladas de los animales. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias a las que va destinado.

El uso del medicamento veterinario de forma que se desvíe de las instrucciones indicadas en el RCP puede aumentar la prevalencia de las bacterias resistentes a la tiamulina.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales
Las personas con hipersensibilidad conocida a la tiamulina o a los parabenos deben administrar el medicamento veterinario con precaución y evitar todo contacto entre el agua medicamentosa y la piel.

Tanto el producto como el producto diluido en el agua de bebida pueden provocar reacciones de hipersensibilidad debido al contacto. Evitar el contacto con la piel. No se debe fumar, comer ni beber al mezclar ni manejar el medicamento veterinario. Debe usar ropa protectora y guantes protectores al mezclar y manejar el medicamento veterinario, y lavar las manos después de su uso. En caso de contacto accidental con la piel, enjuagar con agua limpia abundante. Debe retirarse la ropa contaminada.
Debe evitarse la ingesta del medicamento veterinario o del agua medicamentosa. En caso de ingesta accidental, enjuagar la boca con agua limpia abundante y pedir orientación médica de inmediato.

4.6 Reacciones adversas

Porcino: En muy raras ocasiones, después del uso de tiamulina en porcino puede producirse eritema o edema leve.

Pollos (gallinas ponedoras): ninguna conocida.

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 la gestación, la lactancia o la puesta

Gestación y lactancia
Puede utilizarse en porcino durante la gestación y la lactancia.

Aves en período de puesta
Puede usarse en gallinas ponedoras.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que la tiamulina interactúa con los antibióticos ionóforos tales como la monensina, la salinomicina y la narasina, y puede producir signos indistinguibles de la toxicosis por ionóforos. Los animales no deben recibir productos que contengan monensina, salinomicina ni narasina durante el tratamiento con tiamulina ni, como mínimo, durante los 7 días anteriores o siguientes a él. Pueden producirse una impor-

tante depresión del crecimiento, la ataxia, la parálisis o la muerte. Si aparecen signos de interacción, debe detenerse de inmediato tanto la administración de agua medicamentosa con tiamulina como la administración de pienso contaminado con ionóforos. Debe retirarse el pienso y sustituirse con pienso nuevo que no contenga los antiprotozoarios monensina, salinomicina ni narasina. El uso concomitante de tiamulina y los antiprotozoarios ionóforos divalentes lasalócido y semduramicina no parece provocar ninguna interacción; sin embargo, el uso concomitante de maduramicina puede llevar a una disminución del crecimiento de leve a moderada en los pollos. La situación es transitoria y la recuperación suele producirse en los 3-5 días siguientes a la retirada del tratamiento con tiamulina.

4.9 Posología y vía de administración

Administración en el agua de bebida.

Pautas para la preparación de las soluciones de producto:
Para garantizar una posología correcta, el peso vivo debe determinarse con la máxima exactitud posible para evitar la infradosificación. La ingesta de agua medicamentosa depende del estado clínico de los animales. Para obtener la posología correcta, la concentración de tiamulina debe ajustarse según corresponda.

La dosis de medicamento veterinario que debe incorporarse debe establecerse conforme a la fórmula siguiente:

ml del medicamento veterinario por kg de peso vivo al día × promedio del peso vivo (kg) / ingesta de agua (litro/animal/día) = ml del medicamento veterinario por litro de agua de bebida al día

Debe usarse un dispositivo comercializado con la exactitud suficiente para medir la cantidad de medicamento veterinario que se necesita. Para la preparación del agua de bebida medicamentosa deben usarse exclusivamente recipientes limpios. Para asegurar la homogeneidad, el agua de bebida medicamentosa con el medicamento veterinario debe removerse durante al menos 1 minuto después de la preparación.
Cuando se mediquen grandes volúmenes de agua, debe prepararse primero una solución concentrada y, a continuación, diluirla a la concentración final que sea necesario. La solubilidad máxima del medicamento veterinario es de 200 ml/l.

El agua para beber medicamentosa debe cambiarse o sustituirse cada 24 horas.

Para evitar las interacciones entre los ionóforos y la tiamulina, el veterinario y el granjero deberían comprobar que la etiqueta del pienso no indica que contiene salinomicina, monensina ni narasina.
En el caso de los pollos, para evitar las interacciones entre los ionóforos incompatibles monensina, narasina y salinomicina y la tiamulina, debería avisarse a la fábrica de piensos que proporciona el pienso para aves de que se usará tiamulina y de que estos antiprotozoarios no deberían incluirse en el pienso ni contaminarlo.

Si hay alguna sospecha de que puede producirse contaminación del pienso, debería analizarse este para detectar si incluye ionóforos antes de su uso.

Si se produce una interacción, debe interrumpirse de inmediato la medicación con tiamulina y sustituirla con agua de bebida fresca. El pienso contaminado debe retirarse a la mayor brevedad y sustituirse con pienso que no contenga los ionóforos incompatibles con tiamulina.

Porcino

5. tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae.*
La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo (equivalente a 7 ml de medicamento veterinario/100 kg de peso vivo) administrados cada día en el agua de bebida para porcino durante entre 3 y 5 días consecutivos dependiendo de la gravedad de la infección y de la duración de la enfermedad.

6. tratamiento de la espiroquetosis colónica porcina (colitis) causada por cepas de *Brachyspira pilosicoli*. La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo (equivalente a 7 ml de medicamento veterinario/100 kg de peso vivo) administrados cada día en el agua de bebida para porcino durante entre 3 y 5 días consecutivos dependiendo de la gravedad de la infección y de la duración de la enfermedad.

7. tratamiento de la enteropatía proliferativa porcina (ileitis) causada por cepas de *Lawsonia intracellularis*. La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo (equivalente a 7 ml de medicamento veterinario/100 kg de peso vivo) administrados cada día en el agua de bebida para porcino durante 5 días consecutivos.

8. tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por cepas de *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo las infecciones complicadas por cepas de *Pasteurella multocida* sensibles a la tiamulina. La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo (equivalente a 16 ml de medicamento veterinario/100 kg de peso vivo) administrados cada día durante 5 días consecutivos.

Pollos (gallinas ponedoras)

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por cepas de *Mycoplasma gallisepticum*, y aerosaculitis y sinovitis infecciosa causadas por *Mycoplasma synoviae*. La dosis es de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo (equivalente a 20 ml de medicamento veterinario/100 kg de peso vivo) administrados cada día durante de 3 a 5 días consecutivos.

4.10 Sobredosificación

Porcino

Una dosis única por vía oral de 100 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg peso vivo en porcino provocó hiperapnea y molestias abdominales. Con una dosis de 150 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo no se observó ningún efecto sobre el sistema nervioso central, a excepción de la sedación. Con una dosis de 55 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo administrada cada día durante 14 días se produjo una salivación transitoria y una ligera irritación gástrica. Se considera que la hidrogenofumarato de tiamulina presenta un índice terapéutico adecuado en porcino y no se ha establecido una dosis mortal mínima.

Pollos

La DM50 es de 1090 mg/kg de peso vivo en el caso de los pollos. El índice terapéutico es relativamente elevado con hidrogenofumarato de tiamulina y la verosimilitud de una sobredosis se considera remota, especialmente dado que la ingesta de agua y, por consiguiente, la ingesta de hidrogenofumarato de tiamulina se reduce si se administran concentraciones anormalmente elevadas. Los signos clínicos de la toxicidad aguda en los pollos son la vocalización, los calambres clónicos y la posición recostada sobre un lado.

Si se producen signos de intoxicación, retire con prontitud el agua medicamentosa y sustitúyala con agua fresca sin medicamento, y aplique tratamiento de apoyo sintomático.

4.11 Tiempo de espera

Porcino:

Carne: 2 días (8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo equivalente a 7 ml de medicamento veterinario/100 kg de peso vivo)
Carne: 4 días (20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo equivalente a 16 ml de medicamento veterinario/100 kg de peso vivo)

Pollos (gallinas ponedoras):

Carne: 2 días
Huevos: cero días

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico/pleuromutilinas/tiamulina
Código ATC vet: QJ01XQ01

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tiamulina es un antibiótico bacteriostático semisintético que pertenece al grupo de antibióticos de las pleuromutilinas y actúa al nivel ribosómico inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas.

La tiamulina ha demostrado un nivel elevado de actividad *in vitro* contra las especies porcinas y aviares de *Mycoplasma* , así como contra aerobios (estreptococos y estafilococos) y anaerobios (clostridia) grampositivos, y anaerobios (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli)* y aerobios (*Pasteurella multocida*) gramnegativos.

La tiamulina ha demostrado actuar al nivel de la subunidad ribosómica 70S y los lugares de unión principales se encuentran en la subunidad 50S. Parece inhibir la producción de las proteínas microbianas produciendo complejos de iniciación bioquímicamente inactivos, con lo que se impide el alargamiento de la cadena de polipéptidos.

En los aislados europeos de *Brachyspira hyodysenteriae* obtenidos entre 1990 y 2012, la concentración inhibidora mínima (CIM) iba de ≤ 0,016 µg/ml a > 16 µg/ml, con CIM_{50} de ≤ 0,063 µg/ml a 4 µg/ml y CIM_{90} de ≤ 0,016 µg/ml a > 16 µg/ml.

En los aislados europeos de *Brachyspira pilosicoli*, las CIM iban desde (referencia de 2006-2008-2012) ≤ 0,008-64 µg/ml, con CIM_{50} de ≤ 0,062 µg/ml hasta 0,125 µg/ml y CIM_{90} de 0,25 µg/ml hasta 8 µg/ml.

Las pruebas de sensibilidad de *Lawsonia intracellularis* son difíciles, dado que es un organismo intracelular estricto. Los datos sobre la CIM de tiamulina que se determinaron para las cepas de las que se dispone en la UE de *Lawsonia* eran (referencia de 2017) todas inferiores a los contenidos estimados ileales de tiamulina de 0,63 µg/ml.

En los aislados europeos, la tiamulina mostró actividad elevada contra *Mycoplasma hyopneumoniae*, con CIM_{50} de 0,016 µg/ml, CIM_{90} de 0,062 µg/ml y un intervalo de CIM de 0,002-0,125 µg/ml (referencia de 2014).

En las cepas europeas más recientes (2005-2013) y en los aislados mundiales más antiguos (anteriores a 1997), los intervalos de CIM eran similares para *Mycoplasma gallisepticum* e iban desde 0,001 a 0,037 µg/ml con CIM_{50} de 0,001 y 0,008 µg/ml y CIM_{90} de 0,025 y 0,031 µg/ml. No se halló ninguna cepa resistente. En el caso de las CIM de *Mycoplasma synoviae*, iban desde 0,05 a 0,5 µg/ml con CIM_{50} de 0,1 µg/ml y CIM_{90} de 0,25 µg/ml.

5.2 Datos farmacocinéticos

Porcino

La hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en el cerdo (más del 90 %) después de la administración oral y se distribuye por todo el cuerpo. Después de una única dosis oral de 10 mg y 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo, la Cmáx fue de 1,03 µg/ml y 1,82 µg/ml en el suero, respectivamente, por procedimientos microbiológicos y el Tmáx fue de 2 horas para ambas. Se ha demostrado que se concentra en el pulmón, los leucocitos polimorfonucleares y también en el hígado, donde se metaboliza y excreta (70-85 %) en la bilis; el resto se excreta por medio del riñón (15-30 %). La unión a las proteínas del suero es de aproximadamente el 30 %.
La tiamulina que no se ha absorbido o metabolizado pasa por los intestinos hasta el colon. Las concentraciones de los contenidos de tiamulina en el colon se han estimado en 3,41 µg/ml después de la administración de hidrogenofumarato de tiamulina a 8,8 mg/kg de peso vivo.

Pollos (gallinas ponedoras)

La hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en los pollos (70-95 %) después de la administración por vía oral y alcanza unas concentraciones máximas en 2-4 horas (Tmáx 2,85 horas). Después de una única dosis de 50 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo, la Cmáx fue de 4,02 µg/ml en el suero por análisis microbiológico y después de una dosis de 25 mg/kg fue de 1,86 µg/ml. En el agua de bebida, la concentración de 250 ppm (0,025 %) de hidrogenofumarato de tiamulina proporcionó una concentración sérica dinámica durante un período de 48 horas de medicación de 0,78 µg/ml (intervalo de 1,4- 0,45 µg/ml) y con 125 ppm (0,0125 %), el valor fue de 0,38 µg/ml (intervalo 0,65-0,2 µg/ml) en pollos de ocho semanas de edad. La unión a las proteínas del suero es de aproximadamente el 45 %. Se distribuye por todo el cuerpo y se ha demostrado que se concentra en el hígado y el riñón (lugares de excreción) y en el pulmón (30 veces la concentración

sérica). La excreción se realiza principalmente por medio de la bilis (55-65 %) y en los riñones (15-30 %), en su mayoría en forma de metabolitos microbiológicamente inactivos, y es bastante rápida, del 99 % de la dosis en 48 horas.

5.3 Propiedades medioambientales

La tiamulina sólo se degrada de manera lenta en la tierra y puede acumularse durante años.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo
Fosfato disódico anhidro
Etanol al 96 %
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades principales

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

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años.
Período de validez después de abierto el envase primario: 3 meses.
Período de validez después de su disolución en agua para bebida según las instrucciones: 24 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original con objeto de protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

El medicamento veterinario se presenta en:

- Frasco de 1 litro de polietileno de alta densidad (PEAD) cerrado con un tapón de rosca de polipropileno (PP) y con disco de cierre de polietileno de baja densidad (PEBD).
- Tarro de 5 litros de polietileno de alta densidad (PEAD), cerrado con un tapón acanalado de PEAD con un precinto de seguridad.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

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(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3747 ESP

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

Fecha de la primera autorización: marzo de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

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