

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Tuloxxin 100 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y ovino.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene:

Sustancias activa:

Tulatromicina 100 mg

Excipientes:

Monotioglicerol 5 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente e incolora, o ligeramente amarilla o marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Bovino, porcino y ovino

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Bovino

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) asociada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* susceptible a la tulatromicina. Debe establecerse la presencia de la enfermedad en el grupo antes del uso de este medicamento.

Tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (IBK) asociada a *Moraxella bovis* susceptible a la tulatromicina.

Porcino

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria porcina (ERC) asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* susceptible a la tulatromicina. Debe establecerse la presencia de la enfermedad en el grupo antes del uso de este medicamento. Este medicamento veterinario sólo debe usarse si se espera que los cerdos desarrollen la enfermedad en un plazo de 2 a 3 días.

Ovino

CORREO ELECTRÓNICO

smuvaem@aemps.es

F-DMV-01-12

Tratamiento de las primeras etapas de pododermatitis infecciosa (pedero) asociada al *Dichelobacter nodosus* virulento que requiere tratamiento sistémico.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad a antibióticos macrólidos o a algún excipiente.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Existe resistencia cruzada con otros macrólidos. No administrar simultáneamente con antimicrobianos con un modo de acción similar, tales como otros macrólidos o lincosamidas.

Ovino:

La eficacia del tratamiento antimicrobiano del pedero podría verse reducida por otros factores, como las condiciones ambientales húmedas, así como por una gestión inadecuada de la explotación. Por lo tanto, el tratamiento del pedero debe llevarse a cabo junto con otras herramientas de manejo del lote, por ejemplo, proporcionando un ambiente seco.

No se considera apropiado el tratamiento antibiótico del pedero benigno. La tulatromicina mostró una eficacia limitada en ovino con signos clínicos graves o pedero crónico y, por lo tanto, sólo debe administrarse en una fase temprana del pedero.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del medicamento veterinario deberá basarse en pruebas de susceptibilidad de las bacterias aisladas del animal.

Si esto no es posible, la terapia debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la susceptibilidad de las bacterias diana.

Las políticas antimicrobianas oficiales, nacionales y regionales deben tenerse en cuenta cuando se utilice el medicamento veterinario.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a tulatromicina y disminuir la eficacia del tratamiento con otros macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B, debido a potenciales resistencias cruzadas.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, administrar de inmediato el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales que debe tomar la persona que administra el medicamento veterinario a los animales

La tulatromicina es irritante para los ojos. En caso de exposición accidental de los ojos, aclararlos inmediatamente con agua limpia.

La tulatromicina puede causar sensibilización por contacto con la piel. En caso de derrame accidental sobre la piel, lávela inmediatamente con agua y jabón.

Lavar las manos después de usar.

En caso de autoinyección accidental, consulte inmediatamente con un médico y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La administración subcutánea del medicamento veterinario en bovino causa muy frecuentemente reacciones de dolor transitorias e inflamaciones locales en el punto de inyección que pueden persistir hasta 30 días. No se han observado tales reacciones en porcino y ovinos después de la administración intramuscular.

Las reacciones patomorfológicas en el punto de inyección (incluyendo cambios reversibles de congestión, edema, fibrosis y hemorragia) son muy comunes durante aproximadamente 30 días después de la inyección en bovino y porcino.

En ovino, los signos transitorios de molestias (sacudidas de la cabeza, frotamiento del lugar de la inyección, retroceso) son muy comunes después de la inyección intramuscular. Estos signos se resuelven en pocos minutos.

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

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, tóxicos para el feto o tóxicos para la madre. No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

4.9 Posología y vía de administración

Bovino

Vía subcutánea.

Una sola inyección subcutánea de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo). Para el tratamiento de bovino de más de 300 kg de peso vivo, divida la dosis de manera que no se inyecten más de 7,5 ml en un solo punto de aplicación.

Porcino

Vía intramuscular.

Una sola inyección intramuscular de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo) en el cuello.

Para el tratamiento de porcino de más de 80 kg de peso vivo, divida la dosis de manera que no se inyecten más de 2 ml en un solo punto de aplicación.

Para cualquier enfermedad respiratoria, se recomienda tratar a los animales en las primeras etapas de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento dentro de las 48 horas posteriores a la inyección. Si los signos clínicos de la enfermedad respiratoria persisten o aumentan, o si se produce una recaída, el tratamiento debe cambiarse, utilizando otro antibiótico, y continuar hasta que los signos clínicos se hayan resuelto.

Ovino

Vía intramuscular.

Una sola inyección intramuscular de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo) en el cuello.

Para asegurar una dosificación correcta, el peso vivo debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una dosis insuficiente.

El tapón se puede perforar con seguridad hasta 20 veces. Al tratar grupos de animales en una sola pasada, utilice una aguja de extracción que se haya colocado en el tapón del vial para evitar el exceso de puncionado del tapón. La aguja de extracción debe retirarse después del tratamiento.

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

En bovino con dosis de tres, cinco o diez veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección, como inquietud, temblor de cabeza, patadas en el suelo y una breve disminución en la ingesta de alimento. Se ha observado degeneración miocárdica leve en el bovino que recibe de cinco a seis veces la dosis recomendada.

En cerdos jóvenes con un peso aproximado de 10 kg, a los que se les administró una dosis tres o cinco veces superior a la terapéutica, se observaron los signos transitorios atribuidos a las molestias en el punto de inyección, y se incluyen una vocalización y una inquietud excesivas. También se observó cojera cuando se utilizó el miembro posterior como punto de inyección.

En los corderos (de aproximadamente 6 semanas de edad), a dosis de tres o cinco veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección, e incluían caminar hacia atrás, agitar la cabeza, frotar el punto de inyección, acostarse y levantarse, y balar.

4.11 Tiempo(s) de espera

Bovino (carne): 22 días.

Porcino (carne): 13 días.

Ovino (carne): 16 días.

Su uso no está autorizado en animales cuya leche se utiliza para consumo humano.

No usar en animales gestantes cuya leche se utiliza para el consumo humano en los 2 meses anteriores a la fecha prevista para el parto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, macrólidos.

Código veterinario ATC: QJ01FA94.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tulatromicina es un agente antimicrobiano macrólido semisintético que se origina a partir de un producto de fermentación. Se diferencia de muchos otros macrólidos en que tiene una larga duración de acción que se debe, en parte, a sus tres grupos de aminas; por lo tanto, se le ha dado la designación de triamilida como subclase química.

Los macrólidos son antibióticos de acción bacteriostática e inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales en virtud de su unión selectiva al ARN ribosomal bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-tRNA del ribosoma durante el proceso de translocación.

La tulatromicina posee actividad *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis*, y *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica*, que son los patógenos bacterianos más comúnmente asociados con la enfermedad respiratoria bovina y porcina, respectivamente. En algunos aislados de *Histophilus somni* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* se han encontrado valores elevados de concentración inhibitoria mínima (CMI). Se ha demostrado la actividad *in vitro* contra el *Dichelobacter nodosus (vir)*, el patógeno bacteriano más comúnmente asociado con la pododermatitis infecciosa (pedero) en ovino.

La tulatromicina también posee actividad *in vitro* contra *Moraxella bovis*, el patógeno bacteriano más comúnmente asociado con la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB).

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio CLSI ha establecido los puntos de corte clínicos para la tulatromicina frente a *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* de origen respiratorio bovino y *P. multocida* y *B. bronchiseptica* de origen respiratorio porcino en ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ sensible y ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino el punto de corte se fija en ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$ sensible. El CLSI también ha publicado puntos de corte clínicos para la tulatromicina basados en un método de difusión en disco (documento del CLSI VET08, 4ª ed., 2018). No hay puntos de corte clínicos disponibles para *H. parasuis*. Ni el EUCAST ni el CLSI han desarrollado métodos estándar para probar los agentes antibacterianos frente a las especies veterinarias de *Mycoplasma* y por lo tanto no se han establecido criterios interpretativos.

La resistencia a los macrólidos puede desarrollarse por mutaciones en genes que codifican el ARN ribosomal (rRNA) o algunas proteínas ribosomales; por modificación enzimática (metilación) del punto diana del rRNA 23S, lo que generalmente da lugar a una resistencia cruzada con las lincosamidas y las estreptograminas del grupo B (resistencia a MLS_B); por inactivación enzimática; o por eflujo de macrólidos. La resistencia de MLS_B puede ser constitutiva o inducible. La resistencia puede estar codificada por cromosomas o plásmidos y puede ser transferible si se asocia con transposones, plásmidos, elementos integradores y conjugadores. Además, la plasticidad genómica de *Mycoplasma* se ve reforzada por la transferencia horizontal de grandes fragmentos cromosómicos.

Además de sus propiedades antimicrobianas, la tulatromicina demuestra una acción inmunomoduladora y antiinflamatoria en estudios experimentales. Tanto en las células polimorfonucleares bovinas como porcinas (PMNs; neutrófilos), la tulatromicina promueve la apoptosis (muerte celular programada) y la eliminación de las células apoptóticas por los macrófagos. Reduce la producción de los mediadores pro-inflamatorios leucotrieno B4 y CXCL-8 e induce la producción de lipoxina lipídica A4 anti-inflamatoria y pro-resolución.

5.2 Datos farmacocinéticos

En bovino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administró como una dosis subcutánea única de 2,5 mg/kg de peso vivo, se caracterizó por una absorción rápida y extensiva seguida de una alta distribución y una lenta eliminación. La concentración máxima (C_{max}) en el plasma fue de aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$; esto se logró aproximadamente 30 minutos después de la dosis (T_{max}). Las concentraciones de tulatromicina en el homogeneizado pulmonar fueron considerablemente más altas que las del plasma. Existen pruebas sólidas de una acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, se desconoce la concentración in vivo de tulatromicina en el sitio de infección del pulmón. Las concentraciones máximas fueron seguidas por una lenta disminución de la exposición sistémica con una aparente semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 90 horas en el plasma. La unión de la proteína plasmática fue baja, aproximadamente del 40%. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) determinado tras la administración intravenosa fue de 11 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina tras la administración subcutánea en bovino fue de aproximadamente el 90%.

En porcino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administró como dosis intramuscular única de 2,5 mg/kg de peso vivo, también se caracterizó por una absorción rápida y extensa seguida de una distribución elevada y una eliminación lenta. La concentración máxima (C_{max}) en el plasma fue de aproximadamente 0,6 $\mu\text{g/ml}$; esto se logró aproximadamente 30 minutos después de la dosis (T_{max}). Las concentraciones de tulatromicina en el homogeneizado pulmonar fueron considerablemente más altas que las del plasma. Existen pruebas sólidas de una acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, se desconoce la concentración in vivo de tulatromicina en el sitio de infección del pulmón. Las concentraciones máximas fueron seguidas por una lenta disminución de la exposición sistémica con una aparente semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de aproximadamente 91 horas en el plasma. La unión de la proteína plasmática fue baja, aproximadamente del 40%. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) determinado tras la administración intravenosa fue de 13,2 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina tras la administración intramuscular en porcino fue de aproximadamente el 88%.

En ovino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administra como dosis intramuscular única de 2,5 mg/kg de peso vivo, alcanza una concentración plasmática máxima (C_{max}) de 1,19 $\mu\text{g/ml}$ en una postdosis de aproximadamente 15 minutos (T_{max}) y tiene una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de 69,7 horas. La unión de la proteína plasmática fue de aproximadamente 60-75%. Después de la dosificación intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue de 31,7 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina tras la administración intramuscular en ovino fue del 100%.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol
Monotioglicerol
Ácido cítrico
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
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

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años.
Periodo de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de temperatura de conservación.
Conservar en el envase original.
Una vez abierto, conservar a temperatura inferior a 25° C.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Frascos de vidrio transparente tipo I de 50 ml, 100 ml o 250 ml con tapón de goma laminada con película de clorobutilo/butilo tipo I y tapa de aluminio con lengüeta de plástico abatible, en una caja de cartón.
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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovenia

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3748 ESP

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

Fecha de la primera autorización: 03/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Uso veterinario



Condiciones de prescripción: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.
Condiciones de administración: Administración bajo control o supervisión del veterinario.