FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Sustancia activa:

Tulatromicina	100 mg

Excipientes:

Ácido cítrico (E-330)	19,2 mg
Monotioglicerol	5 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente incolora a ligeramente amarilla.

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* sensible a la tulatromicina. Debe establecerse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes de usar el medicamento veterinario.

Tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB) asociada a *Moraxella bovis* sensible a la tulatromicina.

Porcino
Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria porcina (ERP) asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* sensible a la tulatromicina. Debe establecerse la presencia de la

enfermedad en el rebaño antes de usar el medicamento veterinario. El medicamento veterinario solo debe usarse si se prevé que los cerdos desarrollen la enfermedad en un plazo de 2 a 3 días.

Ovino
Tratamiento de las fases tempranas de la 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 alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

La resistencia cruzada ocurre 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 reducirse por otros factores, tales como las condiciones ambientales húmedas, así como el manejo inadecuado en la granja. Por lo tanto, el tratamiento del pedero debe llevarse a cabo junto con otras medidas de manejo del rebaño, por ejemplo, proporcionando un entorno seco.

El tratamiento antibiótico en el pedero benigno no se considera apropiado. La tulatromicina mostró una eficacia limitada en ovejas con signos clínicos graves o pedero crónico y, por lo tanto, solo debe administrarse en una etapa temprana del pedero.

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 del animal.
Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias diana.
Cuando se usa el medicamento veterinario se deben tener en cuenta las políticas antimicrobianas oficiales, nacionales y regionales.
Todo uso del medicamento veterinario que se desvíe de las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a tulatromicina y puede disminuir la eficacia del tratamiento con otros macrólidos, licosamidas y estreptograminas del grupo B, debido a la posibilidad de resistencia cruzada.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe administrar el tratamiento adecuado sin demora.

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

La tulatromicina produce irritación en los ojos. En caso de exposición accidental de los ojos, lávelos inmediatamente con agua limpia.

La tulatromicina puede causar sensibilización por contacto con la piel Produciendo, por ejemplo, enrojecimiento de la piel (eritema) y/o dermatitis. En caso de derrame accidental sobre la piel, lávela inmediatamente con agua y jabón.

Lavarse las manos después de su uso.

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

Si existe la sospecha de una reacción de hipersensibilidad tras una exposición accidental (reconocida, por ejemplo, por picor, dificultad para respirar, urticaria, hinchazón de la cara, náuseas, vómitos), se debe administrar el tratamiento adecuado. Acuda inmediatamente al médico y muéstrele el prospecto o la etiqueta

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La administración subcutánea del medicamento veterinario en bovino produce muy frecuentemente dolor pasajero e inflamaciones locales en el punto de inyección que pueden persistir hasta 30 días. No se han observado dichas reacciones en porcino y ovino tras la administración intramuscular.

Las reacciones patomorfológicas en el punto de inyección (como cambios reversibles de congestión, edema, fibrosis y hemorragia) son muy frecuentes aproximadamente 30 días tras la inyección en ganado bovino y porcino.
En ovino, es muy frecuente la aparición de signos transitorios de molestias (sacudidas de la cabeza, frotamiento del punto de inyección, caminar hacia atrás) tras la inyección intramuscular. Estos signos desaparecen 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 realizados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, tóxicos para el feto, ni 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 lugar.

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 lugar.

Para cualquier enfermedad respiratoria, se recomienda tratar los animales en las fases tempranas de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento en las 48 horas siguientes a la inyección. Si persisten o aumentan los signos clínicos de enfermedad respiratoria, o si se produce una recidiva, debe cambiarse el tratamiento, usando otro antibiótico, y continuar hasta que los signos clínicos hayan desaparecido.

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.

Se debe determinar el peso vivo con la mayor exactitud posible para garantizar una correcta dosificación y evitar infradosificaciones. Para viales multidosis, se recomienda una aguja para aspiración, o una jeringuilla multidosis, con el fin de evitar pinchar excesivamente el tapón. El tapón de los viales de 50 ml y 100 ml se puede perforar de forma segura hasta 52 veces. El tapón de los viales de 250 ml, 500 ml y 1000 ml se puede perforar de forma segura hasta 80 veces.

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

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

En lechones de aproximadamente 10 kg a los que se administró tres o cinco veces la dosis terapéutica, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección, tales como vocalización excesiva y agitación. También se observó cojera cuando se utilizó la pata trasera como lugar de inyección. En 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 la inyección como caminar hacia atrás, sacudidas de la cabeza, frotamiento del punto de inyección, acostarse y levantarse, balidos.

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 el consumo humano.
No usar en animales gestantes cuya leche se utiliza para 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 ATCvet: QJ01FA94.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tulatromicina es un agente antimicrobiano macrólido semisintético que se origina 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 bacteriostáticos e inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales por medio de su unión selectiva al ARN ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-ARNr del ribosoma durante los procesos de traslocación.

La tulatromicina posee actividad *in vitro* frente a *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis,* y frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica*, que son las bacterias patógenas más frecuentemente asociadas a la enfermedad respiratoria bovina y porcina, respectivamente. Se han detectado valores aumentados de concentración mínima inhibitoria (CMI) en aislados de *Histophilus somni* y *Actinobacillus pleuropneumoniae.* Se ha demostrado la actividad *in vitro* frente a *Dichelobacter nodosus (vir)*, el patógeno bacteriano más frecuentemente asociado a la pododermatitis infecciosa (pedero) en ovino.

La tulatromicina también posee actividad *in vitro* frente a *Moraxella bovis*, la bacteria patógena más frecuentemente asociada a la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB).

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio CLSI ha establecido los puntos de corte clínicos para la tulatromicina contra *M. haemolytica*, *P. multo*cida y *H. somni* de origen respiratorio bovino y *P. multocida* y *B. bronchiseptica* de origen respiratorio porcino como ≤16 µg/ml susceptible y ≥64 µg/ml resistentes. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino, el punto de corte sensible se establece en ≤64 µg/ml. El CLSI también ha publicado puntos de corte clínicos para la tulatromicina basados en un método de difusión en disco (documento CLSI VET08, 4.ª ed., 2018). No hay puntos de corte clínicos disponibles para *H. parasuis*. Ni EUCAST ni CLSI han desarrollado métodos estándar para probar agentes antibacterianos con-

tra especies veterinarias de *Mycoplasma* y, por lo tanto, no se han establecido criterios interpretativos.

La resistencia a los macrólidos se puede desarrollar por mutaciones en genes que codifican el ARN ribosómico (ARNr) o algunas proteínas ribosómicas; por modificación enzimática (metilación) del sitio diana del ARNr 23S, dando lugar generalmente a un aumento de la resistencia cruzada con lincosamidas y estreptograminas del grupo B (resistencia MLS_B); mediante la inactivación enzimática; o por eflujo del macrólido. La resistencia MLS_B puede ser constitutiva o inducible. La resistencia puede ser cromosómica o codificada por plásmidos y puede ser transferible si se asocia a transposones,plásmidos, elementos integrativos y conjugativos. 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 tener acciones inmunomoduladoras y antinflamatorias en estudios experimentales. En células polimorfonucleares bovinas y porcinas (PMN; neutrófilos) la tulatromicina promueve la apoptosis (muerte celular programada) y la eliminación de las células apoptóticas por los macrófagos. Disminuye la producción de los mediadores pro-inflamatorios leucotrieno B4 y CXCL-8 que inducen la producción de lipoxina A4, mediador lipídico antinflamatorio que estimula la resolución de la inflamación.

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 extensa y rápida, seguida de una elevada distribución y eliminación lenta. La concentración máxima en plasma ($C_{máx.}$) fue de aproximadamente 0,5 µg/ml, esta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de la administración ($T_{máx.}$). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en plasma. Existe una gran evidencia de acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, la concentración *in vivo* de tulatromicina en el foco de infección del pulmón no se conoce. Las concentraciones máximas fueron seguidas de una ligera disminución en la exposición sistémica con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de 90 horas en plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente un 40 %.
El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ee}) 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 en una dosis intramuscular única de 2,5 mg/kg de peso vivo, también se caracterizó por una absorción extensa y rápida, seguida de una elevada distribución y una eliminación lenta. La concentración máxima en plasma ($C_{máx.}$) fue de aproximadamente 0,6 µg/ml, que se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de la administración ($T_{máx.}$). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en plasma. Existe una gran evidencia de acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, la concentración *in vivo* de tulatromicina en el foco de infección del pulmón no se conoce. Las concentraciones máximas fueron seguidas de una ligera disminución en la exposición sistémica con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de aproximadamente 91 horas en plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente un 40 %. El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ee}) 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 administró en una dosis intramuscular única de 2,5 mg/kg de peso vivo, se alcanzó la concentración máxima en plasma ($C_{máx.}$) de 1,19 µg/ml en aproximadamente ($T_{máx.}$) 15 minutos después de la administración y una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 69,7 horas. La fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 60-75 %. El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ee}) tras la administración intravenosa fue de 31,7 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración intramuscular en ovino fue del 100 %.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Monotioglicerol
Propilenglicol
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

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.
Período de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales de vidrio: Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.
Viales de PEAD: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Viales de vidrio transparente de tipo I o viales de polietileno de alta densidad (PEAD) cerrados con tapones de goma de bromobutilo de tipo I y sellados con precintos de aluminio.

Formatos:
Caja de cartón que contiene 1 vial de 50 ml.
Caja de cartón que contiene 1 vial de 100 ml.
Caja de cartón que contiene 1 vial de 250 ml.

Caja de cartón que contiene 1 vial de 500 ml.
Caja de cartón que contiene 1 vial de 1 l.

Los viales de 1 l solo están disponibles en PEAD.

Los viales de 500 ml y 1 l no deben usarse en ganado porcino u ovino.

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

Norbrook Laboratories (Irlanda) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3880 ESP

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

Fecha de la primera autorización: junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

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