

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

**Sustancia 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 de incolora a amarillenta.

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

Tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB) asociada con *Moraxella bovis* sensible a 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 grupo antes del uso de este medicamento veterinario. El medicamento vete-

rinario solo debe usarse si se espera que los cerdos desarrollen la enfermedad en el plazo de 2-3 días.

#### Ovino

Tratamiento de las primeras etapas de la pododermatitis infecciosa (pedero) asociada a *Dichelobacter nodosus* virulento que requiera tratamiento sistémico.

### **4.3 Contraindicaciones**

No usar en casos de hipersensibilidad a los 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 reducirse por otros factores, tales como 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 del pedero benigno no se considera apropiado. Tulatromicina mostró una eficacia limitada en ovejas con signos clínicos graves o pedero crónico y, por 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 la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias de destino. Cuando se use el medicamento veterinario se deben tener en cuenta las políticas antimicrobianas oficiales, nacionales y regionales.

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

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

#### 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. En caso de derrame accidental en 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 muéstrela el prospecto o la etiqueta.

#### **4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)**

La administración subcutánea del medicamento veterinario en bovino causa 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 (incluyendo cambios reversibles de congestión, edema, fibrosis y hemorragia) son muy frecuentes aproximadamente 30 días tras la inyección en bovino y porcino.

En ovino es muy frecuente la aparición de signos transitorios de molestia (sacudidas de cabeza, fricción del lugar de inyección, caminar hacia atrás) tras la administración intramuscular. Estos signos remiten 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 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 única inyección subcutánea de 2,5 mg de tulatromicina por kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo). Para el tratamiento de bovinos con un peso vivo superior a 300 kg, dividir la dosis de manera que no se inyecten más de 7,5 ml en el mismo sitio.

### Porcino

Vía intramuscular.

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

Para el tratamiento de porcino con un peso vivo superior a 80 kg, dividir la dosis de manera que no se inyecten más de 2 ml en el mismo sitio.

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

### Ovino

Vía intramuscular.

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

Debe determinarse el peso del animal con la mayor precisión posible para garantizar una correcta dosificación y evitar infradosificaciones. El tapón puede puncionarse de forma segura hasta 100 veces.

Para viales multidosis, se recomienda una aguja para aspiración o una jeringa multidosis, con el fin de evitar pinchar excesivamente el tapón.

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

En bovino, a dosis de tres, cinco o diez veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección tales como inquietud, movimiento de la cabeza, pataleo y breve disminución de la ingesta de comida. Se ha observado leve degeneración del miocardio en bovino recibiendo 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 e inquietud. También se observó cojera cuando se utilizó la pata trasera como lugar de inyección.

En corderos (de 6 semanas de edad aproximadamente), a dosis de tres o cinco veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección tales como caminar hacia atrás, agitar la cabeza, frotamiento del punto de inyección, acostarse y levantarse, 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 el 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 ATCvet: QJ01FA94

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos e inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales mediante su unión selectiva al ARN ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-ARNr del ribosoma durante el proceso de translocación.

La tulatromicina posee actividad *in vitro* frente a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* *Mycoplasma bovis*, y frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma mycoides subsp. pneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica*, que son las bacterias patógenas más comúnmente 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), patógeno bacteriano más comúnmente asociado con la pododermatitis infecciosa (pedero) en ovino.

La tulatromicina también posee actividad *in vitro* frente a *Moraxella bovis*, la bacteria patógena más comúnmente 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 frente a *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* de origen respiratorio bovino y *P. multocida* y *B. bronchiseptica* de origen respiratorio porcino en  $\leq 16$   $\mu\text{g/ml}$  sensible y  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino el punto de corte se fija en  $\leq 64$   $\mu\text{g/ml}$  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 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 MLSB); mediante la inactivación enzimática o por eflujo del macrólido. La resistencia MLSB 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 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 tener acciones inmunomoduladora y antiinflamatoria en estudios experimentales. En células polimorfonucleares bovinas y porcinas (PMNs; 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 leucotrieno B4 y CXCL-8 que estimulan la inflamación e induce la producción de lipoxina A4, mediador lipídico antiinflamatorio que estimula la resolución de la inflamación.

## 5.2 Datos farmacocinéticos

En bovino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administró en 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 ( $C_{max}$ ) fue de aproximadamente 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de la administración ( $T_{max}$ ). 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, se desconoce la concentración *in vivo* de tulatromicina en el lugar de infección del pulmón. 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 ( $V_{SS}$ ), 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 en una dosis única intramuscular 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 ( $C_{max}$ ) fue de aproximadamente 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de la administración ( $T_{max}$ ). 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, se desconoce la concentración *in vivo* de tulatromicina en el lugar de infección del pulmón.

Las concentraciones máximas fueron seguidas de una ligera disminución en la exposición sistémica, con una semivida de eliminación aparente ( $t_{1/2}$ ) de 91 horas en plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente del 40%. El volumen de distribución en el 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 administró en una dosis única intramuscular de 2,5 mg/kg de peso vivo, alcanzó una concentración máxima en plasma

(C<sub>máx</sub>) de 1,19 µg/ml en aproximadamente (T<sub>max</sub>) 15 minutos después de la administración y con una semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>) de 69,7 horas.

La fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 60-75%. El volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>SS</sub>), tras la administración intravenosa, 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**

Monotioglicerol  
Propilenglicol  
Ácido cítrico  
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)  
Hidróxido de sodio (para ajuste de 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: 3 años.  
Período de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### **6.5 Naturaleza y composición del envase primario**

Vial transparente de vidrio (tipo II Ph. Eur.) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio.

#### Formatos:

Caja con 1 vial de 20 ml.  
Caja con 1 vial de 50 ml.  
Caja con 1 vial de 100 ml.  
Caja con 1 vial de 250 ml.

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**

LIVISTO Int'l, S.L.  
Av. Universitat Autònoma, 29  
08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona)  
España

## **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

3937 ESP

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

Fecha de la primera autorización: 09/2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2022

## **PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO**

Uso veterinario

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Condiciones de administración: Administración bajo control o supervisión del veterinario