

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Karimulina 1000 mg/g granulado para administración en agua de bebida para porcino, pollos y pavos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada g contiene

Sustancia activa:

Hidrogenofumarato de tiamulina 1000 mg
(equivalente a 809,4 mg de tiamulina base)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para administración en agua de bebida.
Polvo compactado blanco o amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Porcino, pollos y pavos.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino:

- i) Tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento veterinario.
- ii) Tratamiento de la Espiroquetosis Colónica Porcina (colitis) causada por *Brachyspira pilosicoli* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento veterinario.
- iii) Tratamiento de la Enteropatía Proliferativa Porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracellularis* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento veterinario.
- iv) Tratamiento y metafilaxis de la Neumonía Enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* incluyendo infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* sensible a la tiamulina. La

presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento veterinario.

v) Tratamiento de la Pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento veterinario.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* y de la Aerosaculitis y Sinovitis Infecciosa causadas por cepas de *Mycoplasma synoviae* sensibles a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.

Pavos

Tratamiento y metafilaxis de la Sinusitis Infecciosa y la Aerosaculitis causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis* sensibles a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento veterinario.

4.3 Contraindicaciones

No usar en cerdos y aves que reciban medicamentos veterinarios o aditivos alimentarios que contengan ionóforos de poliéter como monensina, narasina o salinomocina durante o por lo menos siete días antes o después del tratamiento con tiamulina. Puede llevar a una disminución severa del crecimiento o la muerte.

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

Véase la sección 4.8 para obtener información sobre la interacción entre la tiamulina y los ionóforos.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Los animales con una ingesta reducida de agua y/o en una condición debilitada deben ser tratados vía parenteral.

La ingesta de agua en las aves puede verse reducida durante la administración de tiamulina. Parece ser concentración-dependiente; con 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalentes a 500 mg de medicamento veterinario) en 4 litros de agua, la ingesta se reduce en aproximadamente un 10% y con 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalentes a 500 mg de medicamento veterinario) en 2 litros de agua, la ingesta se reduce en un 15% en los pollos. Aunque no parece tener ningún efecto adverso en el rendimiento general de las aves o en la eficacia del medicamento veterinario, la ingesta de agua debe controlarse a intervalos frecuentes, especialmente en climas cálidos. En los pavos este descenso es más acusado, con una reducción de aproximadamente el 20% de la ingesta de agua y, por tanto, se recomienda no exceder en una concentración de 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina en 2 litros de agua potable.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso de este medicamento veterinario debe basarse en ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas en el 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 di-
na.

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 veterina- rio a los animales

Este medicamento veterinario puede causar irritación en la piel y los ojos en caso de exposi-
ción oral, dérmica o por inhalación.

Debe evitarse la exposición por inhalación de polvo, contacto dérmico o ingestión oral.

Manipular el medicamento veterinario con cuidado para evitar inhalar el polvo y el contacto con
la piel y los ojos, tomando algunas precauciones especiales:

Tome las medidas necesarias para evitar que el polvo se propague mientras se manipula
el medicamento veterinario.

Use guantes, monos y gafas protectoras cuando manipule el medicamento veterinario o
la solución de agua concentrada.

Evite el contacto del medicamento veterinario y de sus soluciones de agua concentrada
con la piel y los ojos.

No fume, coma ni beba mientras manipula el medicamento veterinario.

En caso de contacto accidental con los ojos y la piel, enjuague los ojos con abundante agua
limpia y la piel con agua y jabón.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrelle al médi-
co el prospecto o la etiqueta.

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

Lávese las manos después de usar.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En muy raras ocasiones los cerdos pueden padecer eritema o edema cutáneo moderado des-
pués del uso de la tiamulina.

Pollos y pavos: desconocido.

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 trata-
dos)
- 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:

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

Aves en periodo de puesta:

El medicamento veterinario puede utilizarse en gallinas ponedoras y en pollos y pavos reproductores.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que la tiamulina interactúa con ionóforos como la monensina, salinomicina y la narasina y puede dar lugar a signos idénticos a los de una toxicosis por ionóforos. Los animales no deben recibir productos o aditivos alimentarios que contengan monensina, salinomicina o narasina durante al menos 7 días antes o después del tratamiento con tiamulina. Puede producirse una grave disminución del crecimiento, ataxia, parálisis o muerte.

Si se observan signos de una interacción, cesar inmediatamente la administración del agua medicada con tiamulina y del pienso contaminado con ionóforo. Retirar el pienso y sustituirlo por pienso fresco que no contenga los coccidiostatos: monensina, salinomicina o narasina.

El uso concomitante de tiamulina y coccidiostatos ionóforos divalentes como lasalocid y semduramicina, no parece causar ninguna interacción; sin embargo, el uso concomitante de maduramicina puede conducir a una disminución del crecimiento de leve a moderada en pollos. Esta situación es transitoria y la recuperación ocurre normalmente en 3-5 días después de retirar el tratamiento con la tiamulina.

4.9 Posología y vía de administración

Administración en agua de bebida.

Modo de preparación:

Cuando se medica en grandes volúmenes de agua, en primer lugar se debe preparar una solución concentrada para luego diluir hasta la concentración final requerida.

Preparar diariamente las soluciones de agua de bebida medicada con tiamulina.

Se ha confirmado que la solubilidad del producto está entre 30,0 g / l (en agua dura a 20°C) y 5,0 g / l (en agua blanda a 4°C).

Para garantizar la dosis correcta, el peso corporal debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una dosis insuficiente. La ingesta de agua medicada depende de la condición clínica de los animales. Para obtener la dosis correcta, la concentración de tiamulina debe ajustarse en consecuencia.

Para evitar interacciones entre los ionóforos de poliéter y la tiamulina, el veterinario y el ganadero deben comprobar que la etiqueta del pienso no indica que contiene salinomicina, monensina y narasina.

En el caso de pollos y pavos, para evitar interacciones de los ionóforos de poliéter incompatibles monensina, narasina y salinomicina con la tiamulina, se debe notificar a la planta fabricante de piensos que se utilizará la tiamulina y que estos coccidiostatos no deben incluirse en el pienso, ni contaminar el mismo.

Si existiera alguna sospecha de contaminación del pienso, deberá analizarse la presencia de ionóforos antes de su uso.

En caso de interacción, cesar la medicación con tiamulina inmediatamente y renovar el agua de bebida. Retirar el pienso contaminado lo antes posible y reemplazarlo con pienso que no contenga los ionóforos incompatibles con la tiamulina.

La dosis calculada debe medirse con escalas calibradas.

La dosificación del medicamento a incorporar debe establecerse de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{mg de medicamento veterinario por kg peso vivo por día} \times \text{Media del peso vivo (kg) de los animales a tratar}}{\text{Media de consumo diario de agua (litros) por animal por día}} = \text{mg de medicamento veterinario por litro de agua de bebida}$$

Porcino:

i) Tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

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

ii) Para el tratamiento de la Espiroquetosis Colónica Porcina (colitis) causada por *Brachyspira pilosicoli*. La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg de medicamento veterinario) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de los cerdos durante 3 a 5 días consecutivos, dependiendo de la gravedad de la infección y/o de la duración de la enfermedad.

iii) Para el tratamiento de la Enteropatía Proliferativa Porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracellularis*.

La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg de medicamento veterinario) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de los cerdos durante 5 días consecutivos.

iv) Para el tratamiento y metafilaxis de la Neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo las infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* susceptible a la tiamulina.

La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 20 mg de medicamento veterinario) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

v) Para el tratamiento de la pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* susceptible a la tiamulina.

La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 20 mg de medicamento veterinario) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

Pollos:

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum*, y Aerosaculitis y Synovitis infecciosa causada por *Mycoplasma synoviae*.

La dosis es de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 25 mg de medicamento veterinario) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

Pavos:

Tratamiento y metafilaxis de la Sinusitis infecciosa y de la Aerosaculitis causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis*.

La dosis es de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 40 mg de medicamento veterinario) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

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

Las dosis orales únicas de 100 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo en cerdos causaron hiperapnea y molestias abdominales. Con 150 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo no se observaron efectos en el sistema nervioso central, excepto la tranquilización. Con 55 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo administrados diariamente durante 14 días, se produjo una salivación transitoria y una ligera irritación gástrica. Se considera que el hidrogenofumarato de tiamulina tiene un índice terapéutico adecuado en cerdos y no se ha establecido una dosis letal mínima.

En aves, existe un índice terapéutico relativamente alto con el hidrogenofumarato de tiamulina y la probabilidad de una sobredosis se considera remota, especialmente por la ingesta de agua, además la ingesta de hidrogenofumarato de tiamulina se reduce en caso de administrarse concentraciones anormalmente altas. La LD₅₀ es de 1090 mg / kg de peso vivo para pollos y de 840 mg / kg de peso vivo para pavos.

Los signos clínicos de toxicidad aguda en pollos son: vocalización, espasmos clónicos y decúbito lateral, y en pavos son: espasmos clónicos, postura lateral o dorsal, salivación y ptosis. Si se observan signos de intoxicación, retirar rápidamente el agua medicada y renovar el agua.

4.11 Tiempo(s) de espera

Porcino

Carne: 2 días (dosis de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg peso vivo)

Carne: 4 días (dosis de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo).

Pollos

Carne: 2 días.

Huevos: Cero días.

Pavos

Carne: 6 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos para uso sistémico – Pleuromutilinas - Tiamulina.

Código ATC vet: QJ01XQ01

La tiamulina es un antibiótico semisintético bacteriostático que pertenece al grupo de antibióticos pleuromutilina y actúa a nivel ribosómico para inhibir la síntesis de proteínas bacterianas.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El hidrogenofumarato de tiamulina es un antibiótico bacteriostático semisintético que pertenece al grupo de las pleuromutilinas. El modo de acción es por inhibición de proteínas bacterianas.

La tiamulina ha demostrado un alto nivel de actividad in vitro frente a especies de *Mycoplasma* porcino y aviar, anaerobios gram-negativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) y aerobios gram-negativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida*).

Se ha demostrado que la tiamulina actúa en el nivel ribosomal 70S siendo el principal lugar de unión la subunidad 50S. Parece inhibir la producción de proteínas microbianas mediante la producción de complejos de iniciación bioquímicamente inactivos, que previenen el alargamiento de la cadena polipeptídica.

Se pueden alcanzar concentraciones bactericidas, pero varían según la bacteria. Pueden ser tan bajas como dos veces las MIC para *Brachyspira hyodysenteriae* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* y equivalentes a 50 a 100 veces el nivel bacteriostático para *Staphylococcus aureus*. La distribución de las MIC para la tiamulina contra *Brachyspira hyodysenteriae* es bimodal, lo que sugiere una susceptibilidad reducida de algunas cepas a la tiamulina. Debido a limitaciones técnicas, la susceptibilidad de *Lawsonia intracellularis* in vitro es difícil de probar.

La resistencia deriva de mutaciones cromosómicas en los genes de ARN ribosómico 23S y *rplC*. Estas mutaciones cromosómicas emergen de manera relativamente lenta y gradual y no se transfieren horizontalmente. Además, los genes de resistencia pueden ubicarse en plásmidos o en transposones como los genes *vga* y el gen *cfr*. Este tipo de resistencia es transferible entre bacterias y especies bacterianas. El mecanismo de resistencia a los antimicrobianos varía según la especie bacteriana. Las mutaciones en el gen de la proteína ribosómica L3 y el gen 23S rRNA que afectan el centro de peptidil transferasa se asocian con una susceptibilidad reducida a la tiamulina en las especies de *Brachyspira*. Las mutaciones en el gen 23S rRNA también están asociadas con la resistencia a la tiamulina en las especies de *Mycoplasma*.

5.2 Datos farmacocinéticos

Porcino

El hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en cerdos (más del 90%) después de la administración oral y se distribuye ampliamente por el cuerpo. 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 μg / ml y de 1,82 μg / ml en suero, respectivamente, determinada mediante un ensayo microbiológico, y el $T_{m\acute{a}x}$ fue de 2 horas para ambos. Se concentra en el pulmón, en los leucocitos polimorfonucleares y en el hígado en donde se metaboliza; se excreta en la bilis (70-85%), el resto se excreta a través del riñón (15-30%). La unión a proteínas séricas es de aproximadamente el 30%. La tiamulina que no ha sido absorbida o metabolizada, alcanza el colon desde el intestino. Las concentraciones de tiamulina en el colon se han estimado en 3,41 μg / ml después de la administración de 8,8 mg / de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo.

Pollos

La tiamulina se absorbe bien en pollos tras la administración oral (70-95%) y alcanza concentraciones máximas en 2-4 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en suero mediante valoración microbiológica y después de una dosis de 25 mg/kg fue de 1,86 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En el agua de bebida, una concentración de 250 ppm (0,025%) de hidrogenofumarato de tiamulina proporcionó un nivel sérico variable después de 48 horas de medicación de 0,78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (intervalo 1,4-0,45 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y una concentración de 125 ppm (0,0125%) proporcionó 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (intervalo 0,65-0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) en gallinas de 8 semanas. La unión a proteínas fue de aproximadamente el 45%. Se distribuye por todo el cuerpo, concentrándose en el hígado, riñones (lugares de excreción) y en el pulmón (30 veces el nivel sérico). La excreción es, principalmente, por las vías biliar (55-65%) y renal (15-30%) como metabolitos biológicamente inactivos siendo bastante rápida, eliminándose el 99% de la dosis a las 48 horas.

Pavos

En pavos, con una dosis única de 50 mg/kg de peso vivo, los niveles séricos máximos de tiamulina fueron de 3,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y de 1,46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ con una dosis de 25 mg/kg peso vivo, alcanzándose dichas concentraciones entre 2-4 horas después de la administración del medicamento. En las hembras reproductoras, con 0,025% de hidrogenofumarato de tiamulina, el nivel medio en el suero fue de 0,36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (rango 0,22-0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$). La unión a proteínas fue de aproximadamente el 50%.

5.3 Propiedades medioambientales

El hidrogenofumarato de tiamulina es tóxico para las plantas terrestres y los organismos acuáticos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

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: 36 meses.

Período de validez después de abierto el envase primario: 3 meses

Período de validez después de su disolución según las instrucciones: 24 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Caja de cartón plegable de 125 g y 1 kg con capa interna (papel / PE / Alu / HPPE).

Formatos:

Caja de cartón plegable de 125 g

Caja de cartón plegable de 1 Kg

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

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12
08140 Caldes de Montbui
España

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3967 ESP

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

Fecha de la primera autorización: 01/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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