RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Principio activo:
Tulatromicina 100 mg

Excipientes:

Composición cualitativa de los excipientes y otros componentes	**Composición cuantitativa, si dicha información es esencial para una correcta administración del medicamento veterinario**
Monotioglicerol	5 mg
Propilenglicol	
Ácido cítrico	
Ácido clorhídrico concentrado	
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)	
Agua para preparaciones inyectables	

Solución transparente incolora sin partículas visibles.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 Especies de destino

Bovino, porcino y ovino.

3.2 Indicaciones de uso para cada una de las especies de destino

Bovino
Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) causada por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* sensibles a la tulatromicina. Antes de utilizar el medicamento veterinario debe establecerse la presencia de la enfermedad en el grupo.

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

Porcino
Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria porcina (ERP) causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* sensibles a la tulatromicina. Antes de utilizar el medicamento veterinario debe establecerse la presencia de la enfermedad en el grupo. El medicamento veterinario solo debe usarse si se espera que aparezca la enfermedad en los cerdos en el plazo de 2–3 días.

Ovino
Tratamiento de los estadios iniciales de la pododermatitis infecciosa (pedero) causada por *Dichelobacter nodosus* virulento que requiera tratamiento sistémico.

3.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes.

3.4 Advertencias especiales

Existe resistencia cruzada con otros macrólidos. No debe administrarse de forma simultánea con antimicrobianos con un modo de acción similar, como otros macrólidos o lincosamidas.

Ovino:

La eficacia del tratamiento antimicrobiano contra el pedero puede verse reducida por otros factores, como la humedad ambiental, así como por la gestión inadecuada de la explotación. Por consiguiente, el tratamiento del pedero debe llevarse a cabo junto con otras herramientas de gestión del rebaño, como por ejemplo, proporcionar un entorno seco.

No se considera apropiado el tratamiento antibiótico contra el pedero benigno. La tulatromicina mostró eficacia limitada en ovinos con signos clínicos graves o con pedero crónico y, por consiguiente, únicamente debería administrarse en las etapas iniciales del pedero.

3.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino:
El uso del medicamento veterinario debe basarse en las 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) acerca de la sensibilidad de la bacteria diana.
A la hora de utilizar el medicamento veterinario, se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales y regionales) sobre el uso de antimicrobianos.
El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en el resumen de características del producto (RCP) puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la tulatromicina y reducir la eficacia del tratamiento con otros macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B, debido a la posibilidad de aparición de resistencias cruzadas.
Si se produce una reacción de hipersensibilidad, debe administrarse sin demora el tratamiento adecuado.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:
La tulatromicina produce irritación en los ojos. En el caso de exposición ocular accidental, lave de inmediato los ojos con agua corriente.

La tulatromicina puede provocar sensibilización por contacto con la piel, produciendo, por ejemplo, enrojecimiento de la piel (eritema) y/o dermatitis. En el caso de derrame sobre la piel accidental, lave de inmediato la piel con agua y jabón.

Lavar las manos después de su uso.

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

Si hay sospecha de reacción de hipersensibilidad después de la exposición accidental (lo que se reconoce, por ejemplo, por la presencia de picor, disnea, urticaria, hinchazón de la cara, náuseas, vómitos), debe administrarse el tratamiento adecuado. Consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Precauciones especiales para la protección del medio ambiente:
No procede.

3.6 Acontecimientos adversos

Bovino:

Muy frecuentes (>1 animal por cada 10 animales tratados):	Dolor en el lugar de inyección[1] Hinchazón en el lugar de inyección[1] Reacciones en el lugar de inyección (p. ej., congestión, edema, fibrosis y hemorragia)[2]

[1]transitorios y pueden persistir hasta 30 días
[2]reversibles y presentes durante, aproximadamente, 30 días después de la inyección

Porcino:

Muy frecuentes (>1 animal por cada 10 animales tratados):	Reacciones en el lugar de inyección (p. ej., congestión, edema, fibrosis y hemorragia)[3]

[3]reversibles y presentes durante, aproximadamente, 30 días después de la inyección

Ovino:

Muy frecuentes (>1 animal por cada 10 animales tratados):	Malestar (p. ej., sacudida de cabeza- trastorno del comportamiento, rascado en el lugar de inyección, ansiedad)[4]

[4]estos signos son transitorios y se resuelven en pocos minutos

La notificación de acontecimientos adversos es importante. Permite la vigilancia continua de la seguridad de un medicamento veterinario. Las notificaciones se enviarán, preferiblemente, a través de un veterinario al titular de la autorización de comercialización o a la autoridad nacional competente a través del sistema nacional de notificación. Consulte también los datos de contacto respectivos en el prospecto.

3.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Gestación y lactancia:
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 ni la lactancia. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

3.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

3.9 Posología y vías de administración

Bovino
Vía subcutánea.
Una única inyección por vía subcutánea de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso corporal). Para el tratamiento de bovino de más de 300 kg de peso vivo, la dosis debe dividirse de forma que no se inyecten en un único punto más de 7,5 ml.

Porcino
Vía intramuscular.
Una única inyección por vía 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, la dosis debe dividirse de forma que no se inyecten en un único punto más de 2 ml.

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

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

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para garantizar una dosificación correcta. El tapón puede perforarse con seguridad 15 veces. Para evitar perforar excesivamente el tapón, debe usarse un dispositivo de dosificación múltiple adecuado.

3.10 Síntomas de sobredosificación (y, en su caso, procedimientos de urgencia y antídotos)

En bovino, a dosis de tres, cinco o diez veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a las molestias en el punto de inyección, que incluían inquietud, movimiento de cabeza, pataleo y breve disminución de la ingesta de alimento. Se ha observado una leve degeneración miocárdica en bovinos que reciben de 5 a 6 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 las molestias en el punto de inyección, que incluían vocalización excesiva e inquietud. También se observó cojera cuando se utilizó la pata trasera como lugar de inyección.

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

3.11 Restricciones y condiciones especiales de uso, incluidas las restricciones del uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos y antiparasitarios, con el fin de reducir el riesgo de desarrollo de resistencias

Medicamento administrado bajo el control o supervisión del veterinario.

3.12 Tiempos de espera

Carne:
Bovino: 22 días.
Porcino: 13 días.
Ovino: 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.

4. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Código ATCvet:

QJ01FA94.

4.2 Farmacodinamia

La tulatromicina es un agente antimicrobiano macrólido semisintético, que tiene su origen en un producto de la fermentación. Difiere de muchos otros macrólidos en que la duración de su acción es larga, debido, en parte, a sus tres grupos amino; por consiguiente, se ha designado como subclase química triamilida.

Los macrólidos son antibióticos de acción bacteriostática, que inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales mediante su unión selectiva al ARN ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-ARNt del ribosoma durante la translocación.

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

La tulatromicina también posee actividad *in vitro* frente a *Moraxella bovis*, el patógeno bacteriano que se asocia con más frecuencia con la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB).

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) ha establecido los puntos de corte clínicos para la tulatromicina frente a *M. haemolytica, P. multocida* y *H. somni* de origen respiratorio bovino, y *P. multocida* y *B. bronchiseptica* de origen respiratorio porcino, como ≤16 µg/ml sensible y ≥64 µg/ml resistente. En el caso de *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino, el punto de corte de sensibilidad se establece en ≤64 µg/ml. El CLSI también ha publicado los puntos de corte clínicos para la tulatromicina basándo-

se en un método de difusión en disco (documento VET08 del CLSI, 4.ª ed., 2018). No se dispone de ningún punto de corte clínico para *H. parasuis*. Ni EUCAST ni CLSI han elaborado métodos de referencia para testar los agentes antibacterianos frente a especies de Mycoplasma en veterinaria y, por consiguiente, no se ha establecido ningún criterio interpretativo.

Puede aparecer resistencia a los macrólidos por mutaciones en los genes que codifican el ARN ribosómico (ARNr) o algunas proteínas ribosómicas; por modificación enzimática (metilación) del sitio diana del ARNr 23S, que suele dar lugar a resistencia cruzada con lincosamidas y estreptograminas del grupo B (resistencia MLSB); por inactivación enzimática; o por eflujo del macrólido. La resistencia MLSB puede ser constitutiva o inducible. La resistencia puede estar codificada en los cromosomas o en los plásmidos, y puede transferirse si se asocia con transposones, plásmidos, elementos integrativos y conjugativos. Además, la plasticidad genómica de *Mycoplasma* se ve potenciada por la transferencia horizontal de grandes fragmentos cromosómicos.

Además de sus propiedades antimicrobianas, la tulatromicina muestra acciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias en estudios experimentales. Tanto en las células polimorfonucleares (PMNs; neutrófilos) bovinas como en las porcinas, la tulatromicina promueve la apoptosis (muerte celular programada) y la eliminación de las células apoptóticas por macrófagos. Ello reduce la producción de los mediadores proinflamatorios leucotrieno B4 y CXCL-8, e induce la producción del lípido lipoxina A4, mediador antiinflamatorio que estimula la resolución de la inflamación.

4.3 Farmacocinética

En bovino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina cuando se administra como dosis única a 2,5 mg/kg de peso vivo por vía subcutánea, se caracterizó por una absorción rápida y extensa seguida de una distribución elevada y una eliminación lenta. La concentración máxima ($C_{máx}$) en plasma fue de, aproximadamente, 0,5 µg/ml; se alcanzó, aproximadamente, 30 minutos después de la administración ($T_{máx}$). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón, fueron notablemente más altas que las plasmáticas. Hay datos concluyentes acerca de una acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, se desconoce la concentración de tulatromicina *in vivo* en el lugar de la infección en el pulmón. A las concentraciones máximas les siguió una disminución lenta en la exposición sistémica, con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de 90 horas en plasma. La unión a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente un 40 %. El volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_{ee}) después de la administración por vía intravenosa, fue de 11 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración por vía subcutánea en bovino fue de, aproximadamente, un 90 %.

En porcino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina cuando se administra como dosis única a 2,5 mg/kg de peso vivo por vía intramuscular, se caracterizó también por una absorción rápida y extensa seguida de una distribución elevada y una eliminación lenta. La concentración máxima ($C_{máx}$) en plasma fue de, aproximadamente, 0,6 µg/ml; se alcanzó, aproximadamente, 30 minutos después de la administración ($T_{máx}$).
Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón, fueron notablemente más altas que las plasmáticas. Hay datos concluyentes acerca de una acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, se desconoce la concentración de tulatromicina *in vivo* en el lugar de la infección en pulmón. A las concentraciones máximas les siguió una disminución lenta en la exposición sistémica, con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de, aproximadamente, 91 horas en plasma. La unión a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente un 40 %. El volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_{ee}) después de la administración por vía intravenosa, fue de 13,2 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración por vía intramuscular en porcino fue de, aproximadamente, el 88 %.

En ovino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administró como dosis única por vía

intramuscular a 2,5 mg/kg de peso vivo, alcanzó una concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) de 1,19 µg/ml en, aproximadamente, 15 minutos ($T_{máx}$) después de la administración, y su semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de 69,7 horas.
La unión a proteínas plasmáticas fue de, aproximadamente, un 60-75 %. Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_{ee}) fue de 31,7 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración por vía intramuscular en ovino, fue del 100 %.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Incompatibilidades principales

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

5.2 Periodo de validez

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

5.3 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

5.4 Naturaleza y composición del envase primario

Vial de vidrio incoloro de tipo I, con tapón de goma de clorobutilo y cápsula de aluminio.

Formatos:
Caja de cartón con un vial de 20 ml, 50 ml, 100 ml o 250 ml.
Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

5.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Utilice sistemas de retirada de medicamentos veterinarios para la eliminación de cualquier medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados de su uso de conformidad con las normativas locales y con los sistemas nacionales de retirada aplicables al medicamento veterinario en cuestión.

6. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Huvepharma NV

7. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

4124 ESP

8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

28/11/2022

9. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

01/2024

10. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la base de datos de medicamentos de la Unión (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).