

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Tulatromicina 100 mg/ml

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/ml
Ácido cítrico	
Propilenglicol	
Ácido clorhídrico concentrado (para ajuste de ph)	
Agua para preparaciones inyectables	

Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla. Libre de 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) asociada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* sensibles 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 (QIB) asociada con *Moraxella bovis* sensible a la tulatromicina.

Porcino

Tratamiento y metafilaxis de enfermedades respiratorias de porcino (ERP) asociadas con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* sensibles a la tulatromicina. Debe establecerse la presencia de la enfermedad en el grupo antes del uso de este medicamento. Este medicamento veterinario 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 pododermatitis infecciosa (pedero) asociada con *Dichelobacter nodosus* virulenta que requiere tratamiento sistémico.

3.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

3.4 Advertencias especiales

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 las condiciones ambientales húmedas, así como el inapropiado manejo en la granja. Por lo tanto, el tratamiento del pedero debe llevarse a cabo junto con otras medidas de gestión del rebaño, por ejemplo, proporcionando un entorno seco.

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

3.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino:

El uso del medicamento debe basarse en la identificación y pruebas de sensibilidad de los patógenos diana. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica y conocimiento sobre la sensibilidad de los diferentes patógenos diana a nivel de granja, o bien a nivel local/regional.

Cuando se utilice este medicamento veterinario deben tenerse 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 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 potenciales resistencias cruzadas.

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

Un antibiótico con un menor riesgo de selección de resistencia antimicrobiana (categoría AMEG inferior) debería utilizarse como tratamiento de primera línea cuando las pruebas de sensibilidad sugieran la probable eficacia de este enfoque.

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, lavar inmediatamente con agua limpia.

La tulatromicina puede causar sensibilización por contacto con la piel que dé lugar a p. ej., enrojecimiento de la piel (eritema) y/o dermatitis. En caso de derrame accidental en la piel, lavar inmediatamente con agua y jabón.

Lávese las manos después de su uso.

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

Si se sospecha que hay una reacción de hipersensibilidad después de la exposición accidental (reconocida p. ej., por picor, dificultad para respirar, urticaria, hinchazón de la cara, náuseas, vómitos) se deberá administrar un tratamiento adecuado. Consulte con un médico inmediatamente y muéstrole 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 punto de aplicación e hinchazón en el punto de aplicación (en la administración subcutánea) ¹ Congestión en el punto de aplicación (con cambios reversibles), edema en el punto de inyección, fibrosis en el punto de inyección y hemorragia en el punto de inyección ²
--	--

¹ que puede persistir hasta 30 días después de la administración del medicamento veterinario.

² durante aproximadamente 30 días después de la inyección.

Porcino:

Muy frecuentes (>1 animal por cada 10 animales tratados):	Congestión en el punto de aplicación (con cambios reversibles), edema en el punto de inyección, fibrosis en el punto de inyección y hemorragia en el punto de inyección ³
--	--

³ durante aproximadamente 30 días después de la inyección.

Ovino:

Muy frecuentes (>1 animal por cada 10 animales tratados):	Trastorno del comportamiento - Sacudidas de cabeza ⁴ Frotamiento del punto de inyección ⁴ Caminar hacia atrás. ⁴
--	---

⁴ después de la inyección, signos transitorios de incomodidad que 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 la última sección del 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 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.

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 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 bovino 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 punto de inyección.

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 punto de inyección.

Para cualquier enfermedad respiratoria, se recomienda tratar a los animales en las fases tempranas de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento durante las 48 horas después de la inyección. Si persisten o aumentan las manifestaciones de enfermedad respiratoria, o si se produce una recaída, debe cambiarse el tratamiento, utilizando otro antibiótico y continuar hasta que las manifestaciones clínicas 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 de los animales con la mayor exactitud posible para garantizar una dosificación correcta 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 se puede perforar con seguridad hasta 24 veces.

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 molestias en el lugar de la inyección como inquietud, movimiento de la cabeza, pataleo y breve disminución de la ingesta de comida. Se ha observado leve degeneración de 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 sitio 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 lugar de la inyección tales como caminar hacia atrás, agitar la cabeza, frotamiento del lugar 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

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 dos 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 se origina de un producto de fermentación. Difiere de muchos otros macrólidos en que tiene una larga duración de acción, que en parte es 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 por medio de su unión selectiva al ARN ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-tARN del ribosoma durante los procesos de traslocación.

El principal mecanismo de acción de la tulatromicina contra las bacterias implica la inhibición directa de la biosíntesis de proteínas esenciales mediante la unión selectiva a las subunidades ribosómicas 50S bacterianas. Los macrólidos actúan estimulando la disociación del peptidil-tRNA del ribosoma durante el proceso de translocación (CVMP, Tulatromicina, informe resumido 2, 2004).

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*, las bacterias patógenas más comúnmente asociadas a las enfermedades respiratorias del bovino y cerdos, respectivamente. Se han encontrado valores incrementados 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 comúnmente asociado con la pododermatitis infecciosa (pedero) en el ovino.

La tulatromicina también posee actividad *in vitro* frente a *Moraxella bovis*, la bacteria patógena más comúnmente asociada 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 µg/ml sensible y ≥ 64 µg/ml resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino el punto de corte se fija en ≤ 64 µg/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 (rARN) o algunas proteínas ribosómicas; por modificación enzimática (metilación) del sitio diana del rARN 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 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 tener acciones inmunomoduladora y anti-inflamatoria en estudios experimentales. En células polimorfonucleares bovinas y porcinas (PMNs; neutrófilos) la tulatromicina promueve la apoptosis (muerte celular programada) y el aclaramiento 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.

4.3 Farmacocinética

En bovino, el perfil farmacocinético de 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 plasmática máxima (C_{máx}) fue de aproximadamente 0,5 µg/ml, ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de administrar la dosis (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 los 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 el plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente del 40%. El volumen de distribución en estado esta-

cionario (V_{ss}) determinado tras la administración intravenosa fue de 11 l/kg. Tras la administración subcutánea en bovino, la biodisponibilidad de la tulatromicina fue aproximadamente del 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 ($C_{máx}$) fue de aproximadamente 0,6 µg/ml, ésta se logró aproximadamente 30 minutos después de administrar la dosis ($T_{máx}$). 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, 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 aproximadamente 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. Tras la administración intramuscular en porcino la biodisponibilidad de la tulatromicina fue aproximadamente de 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 plasmática máxima ($C_{máx}$) de 1,19 µg/ml en aproximadamente ($T_{máx}$) 15 minutos después de la administración de la dosis y con 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_{ss}) tras la administración intravenosa fue de 31,7 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración intramuscular en el ovino fue del 100%.

Los metabolitos de ^{14}C -tulatromicina en las excretas de bovinos y porcinos (dosis de 2,5 mg/kg pv, por vía subcutánea o intramuscular, respectivamente) y las especies de laboratorio, perros y ratas (15 mg/kg o 50 mg/kg, por vía oral durante dos días consecutivos, respectivamente) fueron similares, ya que el compuesto original se metabolizó en menor medida y se eliminó principalmente como el fármaco inalterado. Asimismo, el componente principal en el hígado y la bilis de cada especie (también en todos los demás tejidos comestibles de las especies de destino, como se demostró en los estudios de residuos radio-marcados) fue el fármaco sin cambios. Pequeñas cantidades (menos del 10 % cada una) de los metabolitos en excretas y muestras de tejido de las cuatro especies incluyeron N-desmetilación o N-oxidación de la porción de desosamina de la molécula, escisión del resto de cladinosa modificada, N-despropilación del resto de cladinosa e hidrólisis del éster del anillo macrocíclico. Algunos metabolitos menores derivados de combinaciones de procesos de oxidación y/o N-desalquilación solo fueron detectables en bovinos. No se consideró que estos metabolitos fueran únicamente específicos de bovino, ya que todos los procesos metabólicos representados por estos metabolitos también se observaron en perros, ratas o cerdos. En conclusión, aunque el metabolismo fue limitado, se encontró que el compuesto se metabolizaba de manera similar en ratas, perros, cerdos y bovino (CVMP, Tulatromicina, Informe resumido 2).

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 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.

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 transparente tipo I con tapón de goma recubierto de un fluoropolímero y un sello de aluminio.

Formatos:

Caja de cartón que contiene un vial de 50 ml.

Caja de cartón que contiene un vial de 100 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

VETIA ANIMAL HEALTH S.A.U

7. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

4191 ESP

8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

06/2023

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

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>)