

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Tialin 125 mg/ml solución para administración en agua de bebida para porcino, pollos y pavos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene:

Sustancia activa:

Hidrogenofumarato de tiamulina 125,0 mg
equivalente a 101,2 mg de tiamulina

Excipientes:

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 0,9 mg
Parahidroxibenzoato de propilo 0,1 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para administración en agua de bebida.
Solución transparente, entre incolora y de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Porcino, pollos (pollitas, pollos reproductores, gallinas ponedoras) y pavos (pavos reproductores, pavas ponedoras).

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino

- Tratamiento de la disentería porcina causada por cepas de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibles a la tiamulina.
- Tratamiento de la espiroquetosis colónica porcina (colitis) causada por cepas de *Brachyspira pilosicoli* sensibles a la tiamulina.
- Tratamiento de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) causada por cepas de *Lawsonia intracellularis* sensibles a la tiamulina.



- Tratamiento y prevención de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluidas las infecciones complicadas por cepas de *Pasteurella multocida* sensibles a la tiamulina.
- Tratamiento de la pleuroneumonía causada por cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibles a la tiamulina.

Antes de utilizar el producto debe establecerse la presencia de la enfermedad en la piara.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por cepas de *Mycoplasma gallisepticum* así como de la aerosaculitis y la sinovitis infecciosas causadas por cepas de *Mycoplasma synoviae* sensibles a la tiamulina.

Antes de utilizar el producto debe establecerse la presencia de la enfermedad en la explotación.

Pavos

Tratamiento y metafilaxis de la aerosaculitis y la sinusitis infecciosas causadas por cepas de *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis* sensibles a la tiamulina.

Antes de utilizar el producto debe establecerse la presencia de la enfermedad en la explotación.

4.3 Contraindicaciones

No administrar a porcino o aves que puedan recibir productos que contengan monensina, narsina o salinomicina ni durante el tratamiento con tiamulina ni, como mínimo, durante los 7 días anteriores y posteriores al mismo. Puede producirse una disminución grave del crecimiento o la muerte de los animales.

No utilizar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes.

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

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Los porcinos que presenten una ingesta de agua reducida y/o debilitados deberán tratarse por vía parenteral.

En el caso de las aves, debe vigilarse la ingesta de agua a intervalos frecuentes durante el tratamiento, especialmente si el clima es caluroso, ya que podría reducirse la ingesta de agua durante la administración de tiamulina. Parece que este es un efecto dependiente de la concentración y no se asocia a ningún efecto adverso ni sobre el comportamiento general de las aves ni sobre la eficacia del medicamento veterinario. La dilución de 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina en 4 litros de agua puede reducir la ingesta de los pollos en aproximadamente un 10 %, mientras que 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina en 2 litros de agua pueden reducirla en un 15 %. En los pavos este efecto es más marcado, habiéndose observado una reducción de aproximadamente un 20 %, por lo que se recomienda no superar una concentración de 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina en 2 litros de agua para bebida.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del producto debe basarse en los ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas de los animales. Si esto no es posible, el tratamiento se basará en la información epidemiológica local (regional o a nivel de la explotación) sobre la sensibilidad de las especies bacterianas a las que va destinado el medicamento. En algunas regiones de Europa se observa una proporción cada vez mayor de cepas de *Brachyspira hyodysenteriae* procedentes de casos clínicos que muestran una reducción significativa de la sensibilidad *in vitro* a la tiamulina.

La utilización incorrecta de este medicamento veterinario puede incrementar la prevalencia de las bacterias resistentes a la tiamulina.

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

Este producto puede provocar irritación cutánea y ocular. Al mezclarlo se evitará el contacto directo con la piel y los ojos y se utilizarán guantes de goma impermeables y gafas de seguridad.

En caso de contacto ocular accidental, irrigar inmediatamente los ojos con abundante agua corriente limpia. Si la irritación persiste, buscar atención médica.

Deberá eliminarse la ropa contaminada y limpiar inmediatamente cualquier salpicadura presente en la piel.

Es necesario lavarse las manos después de su uso.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En muy raras ocasiones puede aparecer eritema o un ligero edema en la piel de los porcinos después de la administración de hidrogenofumarato de tiamulina. Posteriormente puede aparecer apatía y muerte de los animales.

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

Gestación y lactancia:

Puede utilizarse en porcino durante la gestación y la lactancia.

Aves en periodo de puesta:

Puede utilizarse en gallinas durante la puesta y en pavos y pollos reproductores.



4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que la tiamulina interacciona con los antibióticos ionóforos, como la monensina, la salinomicina y la narasina, pudiendo producir unos signos indistinguibles de los de una toxicosis por ionóforos. Los animales no deberán recibir productos que contengan monensina, salinomicina o narasina ni durante el tratamiento con tiamulina ni, como mínimo, durante los 7 días anteriores y posteriores al mismo. Puede producirse una grave disminución del crecimiento, ataxia, parálisis o muerte.

Si aparecen signos de interacción, debe interrumpirse inmediatamente la administración de agua de bebida con tiamulina y la del pienso contaminado con ionóforos. Se retirará el pienso y se reemplazará con pienso nuevo que no contenga los anticoccidiales monensina, salinomicina o narasina.

El uso concomitante de tiamulina y los anticoccidiales ionóforos divalentes lasalocid y semduramicina no parece provocar ninguna interacción; sin embargo, el uso concomitante de maduramicina puede asociarse a una disminución leve o moderada del crecimiento en los pollos. La situación es transitoria y la recuperación suele producirse dentro de los 3-5 días posteriores a la retirada del tratamiento con tiamulina.

4.9 Posología y vía de administración

Administración en agua de bebida.

El producto debe administrarse utilizando aparatos adecuadamente calibrados.

Pautas para la preparación de soluciones del producto:

Cuando se preparen grandes volúmenes de agua medicada, se preparará en primer lugar una solución concentrada y, luego, se diluirá hasta conseguir la concentración final requerida.

El producto es soluble y estable desde una baja concentración hasta una concentración máxima de 500 ml/l (dilución 1:1) en agua a como mínimo 4°C.

Se prepararán cada día nuevas soluciones de agua para bebida medicada con tiamulina. Se desechará cualquier remanente de agua medicada del día anterior.

A fin de garantizar que la dosificación sea correcta, se determinará el peso vivo de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una dosificación insuficiente. El consumo de agua medicada depende de la situación clínica de los animales. Para asegurar una dosificación correcta, la concentración de tiamulina se ajustará teniendo en cuenta el consumo.

Es necesario asegurarse de que los animales no tienen acceso a agua sin medicación durante el período en que se les administre el agua medicada.

Al finalizar el período de medicación, deberá limpiarse correctamente el sistema de aporte de agua para evitar que los animales ingieran cantidades infraterapéuticas de la sustancia activa.

Para evitar interacciones entre productos ionóforos y la tiamulina, tanto el veterinario como el granjero deberán comprobar que la etiqueta del pienso no indica que contenga salinomicina, monensina o narasina.

En el caso de los pollos y pavos, para evitar interacciones entre la tiamulina y los productos ionóforos incompatibles salinomocina, monensina y narasina, deberá notificarse al productor del pienso de las aves que va a utilizarse tiamulina para que dichos anticoccidiales no se incluyan en el pienso ni lo contaminen.

En caso de existir cualquier sospecha de posible contaminación del pienso, este se comprobará respecto a la presencia de ionóforos antes de su uso.

Si se produce una interacción, interrumpir de inmediato el tratamiento con tiamulina y sustituir el agua de bebida medicada por agua limpia. Eliminar el pienso contaminado tan pronto como sea posible y sustituirlo por pienso que no contenga los ionóforos incompatibles con la tiamulina.

La dosificación del medicamento veterinario a incorporar se establecerá de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (ml de medicamento veterinario por kg de peso vivo por día)} \times \text{Peso vivo medio (kg) de los animales a tratar}}{\text{Consumo medio diario de agua (l) por animal}} = \text{___ ml de medicamento veterinario por litro de agua de bebida}$$

Porcino

i) Para el tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,07 ml de solución)/kg de peso vivo, administrada diariamente en el agua de bebida de los animales 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 0,07 ml de solución)/kg de peso vivo, administrada diariamente en el agua de bebida de los animales 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 (ileítis) causada por *Lawsonia intracellularis*.

La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,07 ml de solución)/kg de peso vivo, administrada diariamente en el agua de bebida de los animales durante 5 días consecutivos.

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

La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,16 ml de solución)/kg de peso vivo, administrada diariamente durante 5 días consecutivos.



v) Para el tratamiento de la pleuroneumonía causada por cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibles a la tiamulina.

La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,16 ml de solución)/kg de peso vivo, administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

Pollos

Para el tratamiento y la metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* y de la aerosaculitis y la sinovitis infecciosas provocadas por *Mycoplasma synoviae*.

La dosis es de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,2 ml de solución)/kg de peso vivo, administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

Pavos

Para el tratamiento y la metafilaxis de la aerosaculitis y la sinusitis infecciosas causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis*.

La dosis es de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,32 ml de solución)/kg de peso vivo, administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

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

Una dosis única oral de 100 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo administrada a porcino provocó hiperventilación y malestar abdominal. A una dosis de 150 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo no se observaron efectos sistémicos sobre el sistema nervioso central, a excepción de una mayor tranquilidad de los animales. A la dosis de 55 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo, administrada diariamente durante 14 días, apareció salivación transitoria y ligera irritación gástrica. Se considera que, en el cerdo, el hidrogenofumarato de tiamulina posee un índice terapéutico adecuado, no habiéndose establecido una dosis letal mínima.

Por lo que respecta a las aves de corral, el índice terapéutico del hidrogenofumarato de tiamulina es relativamente elevado y la probabilidad de que aparezca una sobredosis se considera remota, especialmente porque la ingesta de agua, y en consecuencia la de hidrogenofumarato de tiamulina, se reduce al administrar concentraciones anormalmente altas. La LD50 es de 1.090 mg/kg de peso vivo para los pollos y de 840 mg/kg de peso vivo para los pavos.

Los signos clínicos de toxicidad aguda en los pollos son la aparición de vocalización, calambres de tipo clónico y yacer en posición lateral, mientras que en los pavos aparecen calambres de tipo clónico, posición lateral o dorsal, salivación y ptosis.

Si aparecen signos de intoxicación, interrumpir de inmediato el tratamiento con tiamulina y sustituir el agua de bebida medicada por agua limpia.

4.11 Tiempo(s) de espera

Porcino

Carne: 2 días (8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,07 ml de solución)/kg de peso vivo)



Carne: 4 días (20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 0,16 ml de solución)/kg de peso vivo)

Pollos

Carne: 2 días

Huevos: cero días

Pavos

Carne: 6 días

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, pleuromutilinas, tiamulina.
Código ATC vet: QJ01XQ01.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tiamulina es un antibiótico bacteriostático semisintético perteneciente al grupo de las pleuromutilinas que actúa a nivel ribosomal inhibiendo la síntesis proteica bacteriana.

La tiamulina ha demostrado una actividad elevada *in vitro* frente a las especies porcinas y aviares de *Mycoplasma*, así como frente a anaerobios gram-negativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) y microorganismos aerobios gram-negativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida*).

Se ha demostrado que la tiamulina actúa al 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 impiden la elongación de la cadena polipeptídica.

Pueden alcanzarse concentraciones bactericidas, pero estas varían en función de la bacteria de que se trate. Para *Brachyspira hyodysenteriae* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* pueden ser de tan solo el doble de la CIM, pero para *Staphylococcus aureus* son necesarias 50-100 veces el nivel bacteriostático. La distribución de la CIM de la tiamulina frente a *Brachyspira hyodysenteriae* es bimodal, lo que sugiere una sensibilidad reducida a la tiamulina en ciertas cepas. Debido a factores técnicos, la sensibilidad de *Lawsonia intracellularis* es difícil de determinar *in vitro*.

La resistencia se debe a mutaciones cromosómicas en los genes del ARNr 23 y *rpIC*. Estas mutaciones cromosómicas aparecen de forma relativamente lenta y de manera escalonada y no se transfieren horizontalmente. Además, los genes de la resistencia pueden localizarse en plásmidos o en transposones como los genes *vga* y el gen *cfr*. Este tipo de resistencia es transferible entre bacterias y entre especies bacterianas. El mecanismo de resistencia a los antimicrobianos varía en función de las especies bacterianas. Las mutaciones del gen de la proteína ribosomal L3 y del gen del ARN ribosómico 23S que afectan al centro de la peptidil transferasa se asocian a una sensibilidad reducida a la tiamulina en las especies de *Brachyspira*. Las mutaciones en el gen del ARN ribosomal 23S también se asocian a resistencia a la tiamulina en las especies de *Mycoplasma*.

5.2 Datos farmacocinéticos

Porcino

El hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en el cerdo (por encima del 90 %) tras su administración oral y se distribuye ampliamente por el organismo. Tras una dosis única por vía oral de 10 mg y 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo, la C_{max} sérica fue de 1,03 µg/ml y 1,82 µg/ml, respectivamente, según los ensayos microbiológicos, y la T_{max} fue de 2 horas para ambas dosis. Se ha observado que el compuesto se concentra en los pulmones, en los leucocitos polimorfonucleares y en el hígado, donde se metaboliza, excretándose por la bilis (70-85 %) y el resto por el riñón (15-30 %). La unión a proteínas séricas es de aproximadamente un 30 %. La tiamulina que no se ha absorbido o metabolizado pasa al intestino delgado y al colon. Las concentraciones estimadas de tiamulina en el colon tras la administración de hidrogenofumarato de tiamulina a una dosis de 8,8 mg/kg de peso vivo son de 3,41 µg/ml.

Pollos

El hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en los pollos (70-95 %) tras su administración oral, alcanzando sus concentraciones máximas en 2-4 horas (T_{max} 2,85 horas). Tras una dosis única por vía oral de 50 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo, la C_{max} sérica fue de 4,02 µg/ml según ensayos microbiológicos; después de administrar una dosis de 25 mg/kg fue de 1,86 µg/ml. En pollos de 8 semanas, la administración en el agua de bebida a una concentración de 250 ppm (0,025 %) de hidrogenofumarato de tiamulina proporcionó un nivel sérico fluctuante durante las 48 horas que duró el período de medicación de 0,78 µg/ml (márgenes: 1,4-0,45 µg/ml) y la concentración de 125 ppm (0,0125 %) dio lugar a un nivel de 0,38 µg/ml (márgenes: 0,65-0,2 µg/ml). La unión a proteínas séricas fue de aproximadamente un 45 %. El compuesto se distribuye ampliamente por el organismo, habiéndose observado que se concentra en el hígado y los riñones (lugares de excreción), así como en los pulmones (30 veces el nivel sérico). La excreción se produce principalmente por vía biliar (55-65 %) y renal (15-30 %), mayoritariamente en forma de metabolitos microbiológicamente inactivos, y es bastante rápida, eliminándose el 99 % de la dosis en un plazo de 48 horas.

Pavos

En los pavos, los niveles séricos de hidrogenofumarato de tiamulina son inferiores; una dosis única de 50 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso vivo da lugar a una C_{max} sérica de 3,02 µg/ml, y 25 mg/kg se asocian a una C_{max} sérica de 1,46 µg/ml. Estos valores se obtienen al cabo de alrededor de 2-4 horas de la administración. En pavos reproductores, el hidrogenofumarato de tiamulina administrado al 0,025 % se asoció a un nivel sérico promedio de 0,36 µg/ml (márgenes: 0,22-0,5 µg/ml). La unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente un 50 %.

5.3 Propiedades medioambientales

La tiamulina es muy persistente en suelos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)



Parahidroxibenzoato de propilo
Ácido cítrico monohidratado
Dihidrogenofosfato de disodio
Etanol al 96 %
Agua purificada

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: 3 meses.
Período de validez después de su disolución o reconstitución 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

Frasco de 1 litro de polietileno de alta densidad opaco de color blanco, con una escala graduada transparente; cierre con tapón de rosca de polietileno de baja densidad opaco de color blanco.

Envase de 5 litros de polietileno de alta densidad opaco de color blanco; cierre con tapón de rosca de polietileno de alta densidad opaco de color blanco.

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

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3680 ESP



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

Fecha de la primera autorización: 10 de julio de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2019

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria