

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Sustancia activa:

Tulatromicina 100 mg

Excipiente:

Monotioglicerol 5 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora a amarilla coloreada.

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 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 rebaño 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 rebaño antes del uso de este medicamento. El 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) asociado con *Dichelobacter nodosus* virulento que requiere 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 las condiciones ambientales húmedas, así como el inapropiado manejo en la granja. 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.

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 diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso. Cuando se utiliza el medicamento veterinario se deben tener en cuenta las políticas antimicrobianas oficiales, nacionales y regionales. 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.

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.

Lavarse las manos después de su uso.

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

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La administración subcutánea en bovino de este medicamento veterinario causa dolor pasajero e inflamaciones locales en el punto de inyección muy frecuentemente, que pueden persistir hasta 30 días. No se han observado dichas reacciones en porcino y ovino después de la administración intramuscular.

Las reacciones patomorfológicas en el punto de inyección (incluyendo cambios reversibles de congestión, edema, fibrosis y hemorragia) se observan muy frecuentemente, aproximadamente, 30 días después de la inyección en bovino y porcino.

En ovino, la aparición de signos transitorios de molestia (sacudidas de cabeza, fricción del lugar de inyección, caminar hacia atrás) se observa muy frecuentemente después de 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: fetotóxicos o maternotóxicos. 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 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 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 después de la inyección. Si persisten o aumentan los signos clínicos de la 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 vivo lo más exactamente posible para garantizar una correcta dosificación y evitar infra dosificaciones. Para viales multidosis, se recomienda una aguja para aspiración o una jeringa multidosis, con el fin de evitar pinchar excesivamente el tapón. El tapón puede perforarse de forma segura hasta 50 veces.

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 lugar de la inyección 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 sitio de inyección e incluyeron excesiva vocalización 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 y se incluyen caminar hacia atrás, agitar la cabeza, frotamiento del lugar 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 dos 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, 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 RNA ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-rRNA del ribosoma durante los procesos de traslocación.

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 hyopneumoni*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* bacterias patógenas más comúnmente asociadas a las enfermedades respiratorias de 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*), 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 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 $\mu\text{g/ml}$ sensible y ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino el punto de corte se fija en ≤ 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 (rRNA) o algunas proteínas ribosómicas; por modificación enzimática (metilación) del sitio diana del rRNA 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 inmuno moduladora 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 pro-inflamatorios leucotrieno B₄ y CXCL-8 e induce la producción de la lipoxina A₄, mediador lipídico antiinflamatorio.

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 plasmática máxima (C_{max}) fue de aproximadamente 0,5 µg/ml; esta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de administrar la dosis (T_{max}). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en plasma. Existe una gran evidencia de acumulación sustancial de la tulatromicina en los neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, se desconoce la concentración *in vivo* de tulatromicina en el lugar de infección del pulmón. Los picos de concentraciones fueron seguidos 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 estacionario (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_{max}) fue de aproximadamente 0,6 µg/ml; ésta se logró aproximadamente 30 minutos después de administrar la dosis (T_{max}).

Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en el 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. Los picos de concentraciones fueron seguidos de una ligera disminución en la exposición sistémica, con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de 91 horas en el 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 del 88%.

En ovino, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administró en una dosis única intramuscular de 2,5 mg/kg de peso corporal, alcanzó una concentración plasmática máxima (C_{max}) de 1,19 µg/ml en aproximadamente (T_{max}) 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 ovino fue del 100%.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Monotioglicerol
Propilenglicol
Ácido cítrico
Ácido clorhídrico, diluido
Hidróxido de sodio (para ajustar el 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 Periodo 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Tipo 1 vial de vidrio con tapón de clorobutilo recubierto de fluoropolímero, y con cápsula de aluminio.

Formatos:

Caja de cartón que contiene un vial de 50 ml.
Caja de cartón que contiene un vial de 100 ml.
Caja de cartón que contiene un 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

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/20/263/001-003

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

Fecha de la primera autorización: 03/12/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/>).

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.