## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

ZUPREVO 180 mg/ml solución inyectable para bovino

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene:

**Sustancia activa:**
Tildipirosina 180 mg

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución amarillenta transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Especies de destino

Bovino

### 4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Tratamiento y prevención de la enfermedad respiratoria bovina (ERP) asociada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Histophilus somni* sensibles a tildipirosina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento preventivo.

### 4.3 Contraindicaciones

No usar en caso de hipersensibilidad a antibióticos macrólidos o a algún excipiente.

### 4.4 Advertencias especiales

No procede.

### 4.5 Precauciones especiales de uso

**Precauciones especiales para su uso en animales**

Siempre que sea posible, el uso del antimicrobiano debe basarse en las pruebas de sensibilidad. Cuando se utilice este medicamento se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales o regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

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

La tildipirosina puede producir sensibilización por contacto con la piel. Si tuviera lugar una exposición cutánea accidental, lavar la piel inmediatamente con agua y jabón. Si tuviera lugar una exposición accidental ocular, irrigar los ojos inmediatamente con agua limpia.

Lavarse las manos después de usar.

Debe tenerse especial cuidado en evitar la autoinyección accidental, ya que los estudios toxicológicos en animales de laboratorio mostraron efectos cardiovasculares después de la administración intramuscular de tildipirosina. En caso de autoinyección accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

No utilizar con jeringas automáticas que no dispongan de un sistema adicional de protección.

## 4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La inyección dolorosa e inflamaciones en el lugar de inyección son muy frecuentes en los animales tratados. Tras la administración en el lugar de inyección del volumen máximo recomendado de 10 ml, las inflamaciones en el lugar de inyección pueden estar asociadas con dolor a la palpación durante aproximadamente un día en algunos animales. Las inflamaciones son transitorias y normalmente se resuelven en 7 a 16 días; en algunos animales, las inflamaciones pueden persistir durante 21 días. Las reacciones patomorfológicas en el lugar de inyección se resolvieron en su mayoría en 35 días.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio:

- Muy frecuentes (más de 1 animal de cada 10 muestra reacciones adversas durante el transcurso del tratamiento)
- Frecuentes (más de 1 pero menos de 10 animales de cada 100 animales)
- Infrecuentes (más de 1 pero menos de 10 animales de cada 1.000 animales)
- Raras (más de 1 pero menos de 10 animales de cada 10.000 animales)
- Muy raras (menos de 1 de cada 10.000 animales, incluyendo casos aislados)

## 4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación ni la lactancia. Sin embargo, no hubo evidencias de ningún efecto selectivo sobre la reproducción o el desarrollo en ninguno de los estudios de laboratorio. 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

Existe resistencia cruzada con otros macrólidos. No administrar con antimicrobianos con un modo de acción similar tales como otros macrólidos o lincosamidas.

## 4.9 Posología y vía de administración

Vía subcutánea.

Administrar 4 mg de tildipirosina/ kg peso vivo (equivalente a 1 ml/45 kg peso vivo) una sola vez. Para el tratamiento de bovinos con peso vivo superior a 450 kg, dividir la dosis de forma que no se inyecten más de 10 ml por lugar de inyección.

El tapón de goma del vial puede perforarse de forma segura hasta 20 veces. En caso contrario, se recomienda el uso de una jeringa multidosis.

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una dosificación insuficiente

Se recomienda tratar a los animales en los estadios tempranos de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento en los 2 a 3 días siguientes a la inyección. Si los síntomas de enfermedad respiratoria

persisten o aumentan, o si tiene lugar una recaída, el tratamiento debe cambiarse utilizando otro antibiótico y continuar hasta que los síntomas clínicos se resuelvan.

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

En terneros, la administración subcutánea única de 10 veces la dosis recomendada (40 mg/kg peso vivo) y la administración subcutánea repetida de tildipirosina (en tres ocasiones con intervalos de 7 días) de 4, 12 y 20 mg/kg (1, 3 y 5 veces la dosis clínica recomendada) fueron bien toleradas, a excepción de signos clínicos transitorios atribuidos a molestias e inflamaciones en el lugar de inyección asociadas con dolor en algunos animales.

### 4.11 Tiempo de espera

Carne: 47 días
Su uso no está autorizado en animales en lactación cuya leche se utiliza para consumo humano.
No utilizar en animales gestantes destinados a la producción de leche para consumo humano en los dos meses previos a la fecha prevista del parto.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, macrólidos
Código ATCvet: QJ01FA96

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tildipirosina es un agente antimicrobiano macrólido semisintético con 16 átomos de carbono. Tres sustituciones amina en el anillo de lactona macrocíclica dan como resultado el carácter tribásico de la molécula. El medicamento tiene una duración de acción prolongada; sin embargo, la duración del efecto clínico exacto después de una inyección única es desconocida.

Los macrólidos en general son antibióticos bacteriostáticos pero pueden ser bactericidas para algunos patógenos. Inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales mediante su unión selectiva al RNA ribosomal bacteriano y actúan bloqueando la prolongación de la cadena peptídica. El efecto es, generalmente, dependiente del tiempo.

El espectro de actividad de la tildipirosina incluye:
*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Histophilus somni,* que son los patógenos bacterianos más comúnmente asociados con la enfermedad respiratoria bovina (ERB). *In vitro*, el efecto de la tildipirosina es bactericida frente a *M. haemolytica* y *H. somni*, y bacteriostático para *P. multocida*.
Los datos de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para los patógenos diana (distribución del tipo salvaje) se presentan en la siguiente tabla:

| **Especies** | **Intervalo (µg/ml)** | **$CMI_{50}$ (µg/ml)** | **$CMI_{90}$ (µg/ml)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| *Mannheimia haemolytica (n=88)* | 0,125-2 | 0.5 | 1 |
| *Pasteurella multocida (n=105)* | 0,125-2 | 0.5 | 1 |
| *Histophilus somni (n=63)* | 0,5-8 | 2 | 4 |

La resistencia a los macrólidos generalmente se produce por de tres mecanismos: (1) la alteración del lugar diana ribosomal (metilación), a menudo referido como resistencia $MLS_B$ ya que afecta a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B, (2) la utilización de mecanismos de flujo

activo; (3) la producción de enzimas inactivadoras. En general, es de esperar resistencia cruzada entre la tildipirosina y otros macrólidos, lincosamidas o estreptograminas.

Los datos fueron recogidos en bacterias zoonóticas y comensales. Se encontraron valores de CMI para *Salmonella* en el intervalo de 4 -16 µg/ml y todas las cepas fueron salvajes. Para *E. coli, Campylobacter* y *Enterococci*, se observaron tanto de fenotipo salvaje como no salvaje (intervalo CMI 1 - >64 µg/ml).

### 5.2 Datos farmacocinéticos

La tildipirosina administrada por vía subcutánea a bovinos a una dosis única de 4 mg/kg peso vivo fue absorbida rápidamente alcanzando una concentración plasmática máxima media de 0,7 µg/ml en 23 minutos ($T_{máx.}$) y una biodisponibilidad absoluta alta (78,9%).
Los macrólidos se caracterizan por su amplia distribución en los tejidos.
Se ha demostrado acumulación en el lugar de la infección en el tracto respiratorio mediante concentraciones altas y mantenidas de tildipirosina en pulmón y fluidos bronquiales que superaron con mucho las plasmáticas. La semivida terminal media es de aproximadamente 9 días.
*In vitro*, la unión de la tildipirosina a proteínas plasmáticas bovinas y del fluído bronquial es limitada a aproximadamente un 30%.
En bovino, se ha postulado que el metabolismo de la tildipirosina tiene lugar mediante la escisión del grupo azúcar micaminosa, por reducción y conjugación sulfato con la consecuente hidratación (o apertura del anillo), por desmetilación, mono o dihidroxilación, consiguiente deshidratación y conjugación S-cisteína y S-glutation.
La excreción total media de la dosis total administrada en 14 días fue de aproximadamente un 24% en orina y un 40% en heces.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Propilenglicol
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

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: 28 días

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C

### 6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Vial de vidrio topacio tipo I con tapón de goma de clorobutilo y cápsula de aluminio.
Caja con 1 vial de 20 ml, 50 ml, 100 ml o 250 ml.
Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

### 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

Intervet International B. V.
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer
Países Bajos

## 8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/11/124/005

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: mayo 2011

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

## PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.