RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

TILMI-KEL 300 mg/ml solución inyectable para bovino y ovino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene:

Sustancia activa:
Tilmicosina 300 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
Solución clara , de amarillenta a marrón-amarillenta

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Especies de destino

Bovino y ovino

4.2. Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Bovino:
Tratamiento del síndrome respiratorio bovino asociado a *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida*.
Tratamiento de la necrobacilosis interdigital.

Ovino
Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias causadas por *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida*.
Tratamiento del pedero causado por *Dichelobacter nodosus* y *Fusobacterium necrophorum*.
Tratamiento de la mastitis aguda ovina causada por *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma agalactiae*.

4.3. Contraindicaciones

No administrar por vía intravenosa.
No administrar por vía intramuscular.
No administrar a corderos que pesen menos de 15 kg.
No administrar a primates.
No administrar a cerdos.
No administrar a caballos o burros.
No administrar a cabras.
No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

4.4. Advertencias especiales para cada especie de destino

Bovino
Ninguna.

Ovino
Los ensayos clínicos no demostraron una cura bacteriológica en ovejas con mastitis aguda causada por *Staphyloccocus aureus* y *Mycoplasma agalactiae.*
No debe administrarse a corderos que pesen menos de 15 kg, ya que existe riesgo de toxicidad por sobredosificación.
Es importante obtener el peso exacto de los corderos para evitar la sobredosificación. El uso de una jeringuilla de 2 ml o menos facilitará una dosificación correcta.

4.5. Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales
Deben tenerse en cuenta las normativas oficiales, nacional y regional, sobre el uso de antimicrobianos cuando se utilice el medicamento.
Con el fin de evitar la autoinyección accidental, no utilizar un equipo de inyección automática.
Siempre que sea posible el uso del medicamento deberá hacerse en base a ensayos de susceptibilidad.

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

Advertencias de seguridad para el usuario:

LA INYECCIÓN DE TILMICOSINA EN HUMANOS PUEDE SER MORTAL: EXTREMAR LAS PRECAUCIONES PARA EVITAR LA AUTOINYECCIÓN ACCIDENTAL Y SEGUIR LAS INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN Y LAS SIGUIENTES DE FORMA PRECISA

- Este medicamento debe ser administrado únicamente por un veterinario.
- No transportar nunca una jeringuilla cargada con TILMI-kel con la aguja incorporada. La aguja deberá acoplarse a la jeringuilla únicamente cuando se vaya a cargar o a administrar la inyección. Mantener la jeringuilla y la aguja separadas el resto del tiempo.
- No utilizar un equipo de inyección automatica.
- Asegurarse de que los animales están debidamente inmovilizados, incluidos los que se encuentran cerca.
- No trabajar nunca en solitario cuando utilice TILMI-kel.

En caso de inyección accidental, CONSULTE CON UN MÉDICO INMEDIATAMENTE y muéstrele el vial o el la etiqueta desplegable. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) en el punto de inyección.

Advertencias adicionales de seguridad para el usuario:
- Evitar el contacto con los ojos y la piel. Lavar con agua cualquier salpicadura de la piel o los ojos de manera inmediata.

- Puede provocar sensibilización mediante el contacto con la piel. Lavarse las manos después de su uso.

NOTA PARA EL FACULTATIVO

LA INYECCIÓN DE TILMICOSINA EN HUMANOS PUEDE CAUSAR LA MUERTE.
El sistema cardiovascular es el más afectado por la toxicidad, que puede ser debida al bloqueo de los canales de calcio. La administración intravenosa de cloruro de calcico debe considerarse unicamente si se confirma la exposición a tilmicosina.
En estudios con perros, la tilmicosina indujo un efecto inotrópico con la sonsiguiente taquicardia, y una reducción de la tensión arterial sistémica y del pulso.
NO ADMINISTRAR ADRENALINA NI ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS COMO EL PROPRANOLOL.
En cerdos, la mortalidad inducida por tilmicosina se ve potenciada por adrenalina.
En perros, el tratamiento con cloruro calcico intravenoso mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo y algunas mejoras en la presión vascular y la taquicardia.
Los datos preclínicos y un informe clínico aislado sugieren que la infusión de cloruro de calcio puede ayudar a revertir los cambios inducidos por tilmicosina en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca en los seres humanos.
También debe considerarse la administración de dobutamina debido a sus efectos inotrópicos positivos, aunque no influye en la taquicardia.
Puesto que la tilmicosina permanece en los tejidos durante varios días, se debe monitorizar cuidadosamente el sistema cardiovascular y suministrar tratamiento de soporte.
Se recomienda a los facultativos que traten a pacientes expuestos a este compuesto que soliciten asesoramiento clínico al servicio de información del Centro Nacional de Toxicología en el número de teléfono: 91 562 04 20.

4.6. Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

De manera ocasional, puede aparecer una inflamación leve difusa en el lugar de la inyección, pero esta desaparece en el plazo de cinco a ocho días. En raras ocasiones se ha observado postración en decúbito, descoordinación y convulsiones.

Se han observado muertes de bovinos tras una dosis intravenosa única de 5 mg/kg de peso vivo, y tras la inyección subcutánea de dosis de 150 mg/kg de peso vivo en intervalos de 72 horas. En cerdos, la inyección intramuscular de una dosis de 20 mg/kg de peso vivo ha causado muertes. Algunas ovejas han muerto tras una única inyección intravenosa de 7,5 mg/kg de peso vivo.

4.7. Uso durante la gestación o la lactancia

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación.
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

Pueden observarse interacciones entre macrólidos e ionóforos en algunas especies.

4.9. Posología y vía de administración

Únicamente para inyección subcutánea.
Administrar 10 mg de tilmicosina por cada kg de peso vivo (equivalente a 1 ml de TILMI-kel 300 mg/ml solución inyectable para bovino y ovino por cada 30 kg de peso vivo).

Bovino:

Modo de administración:
Extraer la dosis requerida del vial y separar la jeringuilla de la aguja, dejando la aguja en el vial. Si se va a tratar a un grupo de animales, dejar la aguja en el vial para la extracción de las siguientes dosis. Inmovilizar al animal e insertar una aguja distinta por vía subcutánea en el punto de inyección, preferiblemente en un pliegue cutáneo sobre las costillas detrás del hombro. Acoplar la jeringuilla a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo. No inyectar más de 20 ml en un mismo punto de inyección.

Ovino:
Modo de administración:
Es importante obtener el peso exacto de los corderos para evitar la sobredosificación. El uso de una jeringuilla de 2 ml o menos facilitará una dosificación correcta.
Extraer la dosis requerida del vial y separar la jeringuilla de la aguja, dejando la aguja en el vial.
Inmovilizar a la oveja inclinándose sobre ella e insertar por vía subcutánea una aguja distinta en el lugar de inyección, que debería ser un pliegue cutáneo sobre las costillas detrás del hombro.
Acoplar la jeringuilla a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo. No inyectar más de 2 ml en un mismo punto de inyección.

Si no se observa mejoría en el plazo de 48 horas, deberá confirmarse el diagnóstico.
Evitar la introducción de contaminación en el vial durante el uso. Examinar el vial visualmente por si existe alguna partícula extraña y/o aspecto físico anormal. En el caso de que se observe alguna de las circunstancias anteriores, desechar el vial.

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

En bovino, las inyecciones subcutáneas de 10, 30 y 50 mg/kg de peso vivo, repetidas tres veces con un intervalo de 72 horas, no causaron la muerte. Tal como se esperaba, se desarrolló un edema en el lugar de la inyección. La única lesión observada en la necropsia fue una necrosis miocárdica en el grupo tratado con 50 mg/kg de peso vivo.
Las dosis de 150 mg/kg de peso vivo, administradas por vía subcutánea con un intervalo de 72 horas, produjeron la muerte. Se observó edema en el lugar de la inyección y la única lesión en la necropsia fue una necrosis leve en el miocardio. Otros síntomas observados fueron: dificultad en la movilidad, disminución del apetito y taquicardia.

En ovino, las inyecciones únicas (aproximadamente 30 mg/kg de peso vivo) pueden causar un ligero aumento de la frecuencia respiratoria. Dosis más elevadas (150 mg/kg de peso vivo) provocaron ataxia, letargia e incapacidad para levantar la cabeza.

Se produjeron muertes tras una única inyección intravenosa de 5 mg/kg de peso vivo en bovino y de 7,5 mg/kg de peso vivo en ovino.

4.11. Tiempos de espera

Bovino:
Carne : 70 días
Leche: 36 días
Si el producto se administra a vacas durante el periodo de secado o a novillas gestantes destinadas a la producción de leche (de acuerdo con la sección 4.7 anterior), la leche no debe emplearse para el consumo humano hasta que hayan transcurrido 36 días después del parto.

Ovino:
Carne: 42 días
Leche: 18 días
Si el producto se administra a ovejas durante el periodo de secado o a ovejas gestantes (de acuerdo con la sección 4.7 anterior), la leche no debe usarse para el consumo humano hasta que hayan transcurrido 18 días después del parto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, macrólidos
Código ATCvet: QJ01FA91

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La tilmicosina es un antibiótico semi-sintético principalmente bactericida del grupo de los macrólidos. Se piensa que afecta a la síntesis proteica. Presenta acción bacteriostática, pero a concentraciones altas puede ser bactericida. Esta actividad antibacteriana está dirigida predominantemente contra microorganismos gram-positivos con actividad frente a algunos gram-negativos y micoplasmas de origen bovino y ovino. En concreto, se ha demostrado su actividad frente a los siguientes microorganismos: *Mannheimia*, *Pasteurella, Actinomyces (Corynebacterium), Fusobacterium, Dichelobacter, Staphylococcus* y *Mycoplasma* de origen bovino y ovino.
Concentración mínima inhibitoria de cepas europeas del síndrome respiratorio bovino aisladas recientemente (2009-2012).

Bacteria spp	Rango de CMI (µg/ml)	CMI_{50} (µg/ml)	CMI_{90} (µg/ml)
P. multocida	0,5 - > 64	4	8
M. haemolytica	1 - 64	8	16

El Instituto para la Estandarización Clínica y Laboratorial (CLSI) ha establecido los criterios de interpretación para tilmicosina frente a *M. haemolytica* de origen bovino y, en concreto, para el síndrome respiratorio bovino, siendo ≤ 8 µg/ml = sensible, 16 µg/ml = intermedia y ≥ 32 µg/ml = resistente. Actualmente el CLSI no dispone de criterios de interpretación para *P. multocida* de origen bovino; sin embargo, si los tiene para *P. multocida* de origen porcino, en concreto, para la enfermedad respiratoria porcina, ≤ 16 µg/ml = sensible y ≥ 32 µg/ml = resistente.
Las pruebas científicas sugieren que los macrólidos actúan en sinergia con el sistema inmunitario del hospedador. Los macrólidos parecen potenciar la destrucción fagocitaria de las bacterias.
Tras la administración oral o parenteral de tilmicosina, el principal órgano de destino de la toxicidad es el corazón. Los principales efectos cardíacos son el aumento de la

frecuencia cardíaca (taquicardia) y la reducción de la contractilidad (inotropía negativa). La toxicidad cardiovascular puede deberse al bloqueo de los canales de calcio.
En perros, el tratamiento con $CaCl_2$ mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo tras la administración de tilmicosina y algunos cambios en la presión vascular y la frecuencia cardíaca.
La dobutamina contrarrestó parcialmente los efectos inotrópicos negativos inducidos por la tilmicosina en perros. Los antagonistas beta-adrenérgicos, como el propanolol, agravaron la inotropía negativa de tilmicosina en perros.
En cerdos, la inyección intramuscular de 10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo provocó un aumento de la respiración, emesis y convulsiones; la administración de 20 mg/kg de peso vivo provocó la muerte en 3 de 4 cerdos; y la administración de 30 mg/kg de peso vivo causó la muerte de los 4 cerdos estudiados. La inyección intravenosa de 4,5 a 5,6 mg de tilmicosina/kg de peso vivo seguida de una inyección intravenosa de 1 ml de epinefrina (1/1.000) entre 2 a 6 veces produjo la muerte de los 6 cerdos inyectados. Todos los cerdos a los que se administró de 4,5 a 5,6 mg de tilmicosina/kg de peso vivo por vía intravenosa sin epinefrina sobrevivieron. Estos resultados sugieren que la epinefrina intravenosa puede estar contraindicada.
Se ha observado resistencia cruzada entre tilmicosina y otros macrólidos y lincomicina.

5.2. Datos farmacocinéticos

Absorción: se han llevado a cabo varios estudios. Los resultados muestran que cuando se administra siguiendo las recomendaciones en terneros y ovejas mediante inyección subcutánea sobre el tórax dorso-lateral, los principales parámetros son:

	Dosis	**T_{max}**	**C_{max}**
Bovino:			
Terneros neonatos	10 mg/kg de peso vivo	1 hora	1,55 µg/ml
Ganado de engorde	10 mg/kg de peso vivo	1 hora	0,97 µg/ml
Ovino:			
Animales de 40 kg	10 mg/kg de peso vivo	8 horas	0,44 µg/ml
Animales de 28-50 kg	10 mg/kg de peso vivo	8 horas	1,18 µg/ml

Distribución: tras la inyección subcutánea, la tilmicosina se distribuye por todo el cuerpo, pero los niveles más elevados se encuentran en los pulmones.

Biotransformación: se forman varios metabolitos, de los cuales el de mayor predominio se identifica como T1 (N-demetil-tilmicosina). Sin embargo, la mayoría de la tilmicosina se excreta de forma inalterada.

Eliminación: después de la inyección subcutánea, la tilmicosina se excreta principalmente a través de la bilis en las heces, pero una pequeña proporción se excreta por la orina. La semivida tras la inyección subcutánea en bovino es de 2-3 días.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Propilenglicol
Ácido fosfórico, concentrado (para ajustar el pH)
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. 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.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25 °C
No congelar.
.
Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

El vial que contiene la solución inyectable es de vidrio tratado, marrón, y clase hidrolítica II.
Viales de 50 ml y 100 ml: El vial se cierra con un tapón gris de bromobutilo, y sobre éste, para cerrar el conjunto, se coloca una cápsula de aluminio.
Viales de 250 ml: El vial se cierra con un tapón rosa de bromobutilo, y sobre éste, para cerrar el conjunto, se coloca una cápsula de aluminio.
Los viales se presentan dentro de una caja de cartón.
Envases de 50 ml, 100 ml y 250 ml.
Envases clínicos de 6, 10 y 12 unidades de 50 ml, 100 ml y 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.
Los medicamentos veterinarios no deben eliminarse por las aguas residuales o por el desagüe.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KELA N.V.
St. Lenaartseweg 48
2320 Hoogstraten, Bélgica
tfno. +32(0)3 34 00 411- fax: +32(0) 34 00 423 - e-mail : info@kela.be

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2167 ESP

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

Fecha de la primera autorización: 8 de julio de 2010
Fecha de la última renovación: 22 de diciembre de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2017

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.
Administración exclusiva por el veterinario.