

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Sustancias activas:

Tilmicosina.....300 mg
Ketoprofeno90 mg

Excipientes:

Alcohol bencílico (E1519)0,04 ml
Butilhidroxitolueno (E321)0,05 mg
Galato de propilo (E310)0,05 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución marrón amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Bovino (terneros \leq 330 Kg)

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Para el tratamiento terapéutico del síndrome respiratorio bovino (SRB) asociado a pirexia causada por *Mannheimia haemolytica* susceptible a tilmicosina.

4.3 Contraindicaciones

No administrar por vía intravenosa.
No administrar por vía intramuscular.
No administrar a primates, cerdos, cabras y caballos.
No usar en animales con lesiones gastrointestinales, diátesis hemorrágica, discrasia sanguínea, función hepática, cardíaca o renal alterada.
No usar conjuntamente con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o dentro de las 24 horas siguientes.
No usar en casos de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Ninguna.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

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

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la tilmicosina y disminuir la eficacia del tratamiento con otros antimicrobianos macrólidos, como consecuencia de la aparición de resistencias cruzadas.

No exceda la dosis indicada o la duración del tratamiento.

Usar con precaución en animales deshidratados, hipovolémicos o hipotensos debido a que hay un riesgo potencial de incrementar la toxicidad renal.

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
INDICACIONES SIGUIENTES DE FORMA PRECISA**

- Este medicamento veterinario debe ser administrado únicamente por un veterinario.
- No transportar nunca una jeringa cargada con este medicamento veterinario con la aguja incorporada. La aguja debe acoplarse a la jeringa únicamente cuando se vaya a cargar o a administrar la inyección. Mantener la jeringa y la aguja separadas el resto del tiempo.
- No utilizar un equipo de inyección automática.
- Asegurarse de que los animales están debidamente inmovilizados, incluidos los que se encuentran cerca.
- No trabajar en solitario cuando utilice este medicamento veterinario.
- En caso de autoinyección accidental, **CONSULTE CON UN MÉDICO INMEDIATAMENTE** y muéstrelle el vial o el prospecto. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) en el punto de inyección.

Advertencias adicionales de seguridad para el usuario:

Las personas con hipersensibilidad conocida a tilmicosina o ketoprofeno, a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o al alcohol bencílico deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

La tilmicosina puede inducir efectos graves en el corazón, asociados con muertes. El ketoprofeno puede provocar somnolencia y mareos. Tenga cuidado para evitar la autoinyección accidental y la exposición cutánea. Para evitar la autoinyección, no utilice equipos de inyección

automáticos. Usar un equipo de protección individual consistente en guantes impermeables y gafas protectoras al manipular el medicamento veterinario.

El ketoprofeno puede causar malformaciones congénitas. El medicamento veterinario no debe ser administrado por mujeres embarazadas.

El medicamento veterinario es ligeramente irritante para la piel y los ojos. Evitar las salpicaduras en la piel y los ojos. En caso de contacto accidental con la piel o los ojos, enjuague bien con agua limpia. Si la irritación persiste, consulte con un médico.

Lavarse las manos después de utilizar el medicamento veterinario.

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 calcio debe considerarse únicamente si se confirma la exposición a tilmicosina.

En estudios con perros, la tilmicosina indujo un efecto inotrópico negativo que derivó en 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 la adrenalina.

En perros, el tratamiento intravenoso con cloruro de calcio mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo y algunas mejorías 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 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 un 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)

Muy frecuentemente se observan inflamaciones locales de tamaño variable en el sitio de inyección. Se observaron microscópicamente paniculitis necrótica fibrosa subaguda a fibrosa con áreas mineralizadas, vacuolas y edema y reacciones granulomatosas asociadas. Estas lesiones se resuelven después de un período de 45 a 57 días.

En común con todos los AINEs, debido a su acción de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, en ciertos individuos puede existir la posibilidad de intolerancia gástrica o renal.

Se han observado muertes de bovinos tras una dosis intravenosa única de 5 mg de tilmicosina/kg de peso vivo, y tras la inyección subcutánea de 150 mg de tilmicosina/kg de peso vivo en intervalos de 72 horas.

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

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

El medicamento veterinario no debe administrarse en asociación o en combinación, o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de otros AINEs y glucocorticoides.. Debe evitarse la administración simultánea de diuréticos, fármacos nefrotóxicos y fármacos anticoagulantes.

El ketoprofeno tiene una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas y puede desplazar o ser desplazado por otros medicamentos con elevada afinidad por las proteínas, como los anticoagulantes.

Debido al hecho de que el ketoprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria y causar ulceración gastrointestinal, no debe usarse con otros medicamentos que tengan el mismo perfil de reacciones adversas a los medicamentos.

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 y 3 mg de ketoprofeno por kg de peso vivo (equivalente a 1 ml del medicamento veterinario por 30 kg de peso vivo) en una única ocasión.

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

Modo de administración:

Extraer la dosis requerida del vial y separar la jeringa de la aguja, dejando la aguja en el vial. Cuando haya que tratar a un grupo de animales, dejar la aguja en el vial para extraer las dosis posteriores. Inmovilizar al animal e insertar una aguja distinta por vía subcutánea en el sitio de inyección, preferiblemente en un pliegue cutáneo sobre las costillas detrás del hombro. Acoplar la jeringa a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo.

No inyectar más de 11 ml por sitio de inyección.

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

La inyección subcutánea del medicamento veterinario en una dosis única de 30 mg de tilmicosina y 9 mg de ketoprofeno por kg de peso vivo causa inflamaciones locales y lesiones de ta-

maño variable en el sitio de inyección que evolucionan a necrosis. Estas lesiones se resuelven después de un periodo de 45 a 57 días.

La administración de 3 veces la dosis recomendada del medicamento veterinario (30 mg de tilmicosina y 9 mg de ketoprofeno por kg de peso vivo) puede causar un aumento de los niveles de CPK.

4.11 Tiempo(s) de espera

Carne: 93 días

Leche: Su uso no está autorizado en animales cuya leche se utiliza para el consumo humano

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, macrólidos, combinaciones con otras sustancias

Código ATC vet: QJ01FA99

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tilmicosina es un antibiótico semi-sintético principalmente bactericida del grupo de los macrólidos. Su acción antibacteriana es producida por una inhibición de la síntesis proteica mediante la unión reversible a las subunidades 50S del ribosoma. Presenta acción bacteriostática, pero a concentraciones altas puede ser bactericida. La tilmicosina es activa frente a *Mannheimia haemolytica* la cual está involucrada en enfermedades respiratorias en bovino.

Las pruebas científicas sugieren que los macrólidos actúan en sinergia con el sistema inmunitario del hospedador. Los macrólidos parecen potenciar la eliminación por fagocitos de las bacterias.

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los macrólidos a través de tres mecanismos básicos: 1) Resistencia natural, 2) Resistencia adquirida o 3) Resistencia transferible horizontalmente. Se ha observado resistencia cruzada entre tilmicosina y otros macrólidos y lincomicina.

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio 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 $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = sensible, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermedia y $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistente.

El ketoprofeno es una sustancia que pertenece al grupo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

El ketoprofeno tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. No se conocen todos los aspectos de su mecanismo de acción. Los efectos del ketoprofeno se deben parcialmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, actuando sobre la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, respectivamente. También se inhibe la formación de bradiquinina. El ketoprofeno inhibe la agregación de trombocitos.

5.2 Datos farmacocinéticos

Tras una única administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas máximas de tilmicosina se alcanzaron entre 40 minutos y 6 horas después de la administración. Se obtuvo un valor medio de C_{max} de 455,97 ng/ml. Se observó un segundo pico de tilmicosina en plasma en algunos animales después de la administración, probablemente debido a una recirculación enterohepática descrita en macrólidos. Se obtuvo una semivida de eliminación (t_{1/2}) de 41,62 horas. Un estudio de farmacocinética pulmonar confirma que la tilmicosina se distribuye rápida y ampliamente en el organismo del animal y se une al tejido pulmonar causando una concentración duradera en el tejido, obteniendo una C_{max} de 7199,7 µg/kg y una semivida (t_{1/2}) de 2,46 días. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada se excreta a través de las heces y ± 20% a través de la orina.

Las concentraciones máximas de ketoprofeno se alcanzaron aproximadamente 2,5 horas después de la administración subcutánea. Se obtuvo un valor medio de C_{max} de 1,03 µg/ml. También se observó un segundo pico de ketoprofeno en plasma (entre 3 y 6 horas después de la administración). Se observó una semivida de eliminación (t_{1/2}) de 16,85 horas. El ketoprofeno está fuertemente unido a las proteínas. La eliminación se produjo principalmente a través de la orina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol bencílico (E-1519)
Ácido fosfórico, concentrado
Butilhidroxitolueno (E-321)
Galato de propilo (E-310)
Propilenglicol
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 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

Conservar el envase en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Viales de polipropileno de 50 ml, 100 ml y 250 ml, cerrados por un tapón de bromobutilo y sellados con una cápsula de aluminio.

Formatos:

Caja con un vial de 50 ml o 100 ml o 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

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.
Les Corts, 23
08028 - Barcelona
España

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3736 ESP

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

Fecha de la primera autorización: enero de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Uso veterinario

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Condiciones de administración: Administración exclusiva por el veterinario.