

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Tilmovet 300 mg/ml solución inyectable para bovino y ovino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la solución amarillo ámbar claro contiene:

Sustancia activa:

Tilmicosina 300 mg

Excipientes:

Propilenglicol (E490) 250 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Líquido amarillo ámbar claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Bovino y ovino.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Bovino

Tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada 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 de la podredumbre de las pezuñas en ovino causada por *Dichelobacter nodosus* y *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamiento de la mastitis ovina aguda causada por *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Contraindicaciones

CORREO ELECTRÓNICO

smuvaem@aemps.es

F-DMV-13-04

Página 1 de 9

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 54 01
FAX: 91 822 54 43

No administrar por vía intravenosa.
No administrar por vía intramuscular.
No administrar a corderos con un peso inferior a 15 kg.
No administrar a primates.
No administrar a cerdos.
No administrar a caballos y 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

Ovino

Los ensayos clínicos no han demostrado una cura bacteriológica en ovejas con mastitis aguda causada por *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma agalactiae*.

Es importante pesar a los corderos con exactitud para evitar la sobredosificación.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del medicamento veterinario debe basarse en pruebas de susceptibilidad de la bacteria aislada del animal. Si esto no es posible, la terapia debería basarse en la información epidemiológica local (regional o a nivel de granja) acerca de la susceptibilidad de la bacteria diana.

Si el medicamento veterinario no se utiliza conforme a las instrucciones facilitadas en la ficha técnica, puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la tilmicosina y disminuir la eficacia del tratamiento con otros macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B debido a la posibilidad de resistencia cruzada.

Se debe evitar la administración de leche de desecho con residuos de tilmicosina a los terneros hasta finalizar el tiempo de espera de la leche (salvo en la fase de calostro) porque puede ser selectivo para bacterias resistentes a antimicrobios en la microbiota intestinal del ternero y aumentar la difusión fecal de estas bacterias.

Se deben tener en cuenta las políticas antimicrobianas regionales, nacionales y oficiales al utilizar el medicamento veterinario.

No administrar a corderos con un peso inferior a 15 kg ya que existe un riesgo de toxicidad por sobredosificación.

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 – ES PRECISO EXTREMAR LA PRECAUCIÓN PARA EVITAR LA AUTOINYECCIÓN ACCIDENTAL Y SEGUIR LAS INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN Y LA GUÍA DISPUESTA A CONTINUACIÓN CON EXACTITUD

- Este medicamento veterinario solo debe ser administrado por un veterinario.
- Nunca se debe llevar una jeringuilla cargada con Tilmovet con la aguja conectada. La aguja se debe colocar en la jeringuilla solo cuando se va a rellenar la jeringuilla o a administrar la inyección. Mantener la jeringuilla y la aguja por separado en todo momento.
- No utilizar un equipo de inyección automática.
- Se debe garantizar que todos los animales están correctamente sujetos, incluidos los que se encuentran cerca.
- No trabajar en solitario cuando se utiliza Tilmovet.
- En caso de autoinyección, CONSULTAR A UN MÉDICO INMEDIATAMENTE y llevar el vial o el prospecto con usted. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) sobre la zona de la inyección.

Advertencias adicionales de seguridad para el usuario:

- Evitar el contacto con los ojos y la piel. Lavar inmediatamente cualquier salpicadura sobre la piel y los ojos con agua.
- Puede producir sensibilización por contacto con la piel. Lavarse las manos después del uso.

NOTA PARA EL MÉDICO

LA INYECCIÓN DE TILMICOSINA EN HUMANOS SE HA ASOCIADO A MUERTES.

El sistema cardiovascular es la diana de la toxicidad, y esta toxicidad puede deberse al bloqueo del canal de calcio. La administración intravenosa de cloruro de calcio solo debe considerarse si se dispone de una confirmación positiva de exposición a tilmicosina.

En estudios realizados en perros, la tilmicosina indujo un efecto inotrópico negativo con posterior taquicardia, y una reducción en la tensión arterial sistémica y tensión diferencial arterial.

NO ADMINISTRAR ADRENALINA O ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS COMO PROPRANOLOL.

En cerdos, la mortalidad inducida por tilmicosina se ve potenciada por la adrenalina.

En perros, el tratamiento intravenoso con cloruro de calcio produjo un efecto positivo en el estado inotrópico ventricular izquierdo y algunas mejorías en la tensión diferencia 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 se debe considerar la administración de dobutamina debido a sus efectos inotrópicos positivos aunque no influye en la taquicardia.

Como tilmicosina persiste en los tejidos durante varios días, es preciso realizar un seguimiento exhaustivo del sistema cardiovascular y el tratamiento de soporte proporcionado.

Se aconseja a los médicos tratantes de pacientes expuestos a este compuesto que debatan el posible tratamiento clínico con el Sistema nacional de información sobre envenenamientos en: XXXX (Nacional)

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En ocasiones, puede aparecer una leve inflamación difusa en la zona de la inyección pero desaparece al cabo de cinco a ocho días. En raras ocasiones se ha observado decúbito, falta de coordinación y convulsiones.

Se ha producido la muerte del ganado tras una única dosis intravenosa de 5 mg/kg de peso vivo y después de la inyección subcutánea de dosis de 150 mg/kg de peso vivo en intervalos de 72 horas. En cerdos, la inyección intramuscular de 20 mg/kg de peso vivo ha causado muertes. Las ovejas han muerto tras una única inyección intravenosa de 7,5 mg/kg de peso vivo.

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

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

Solo utilizar conforme a la evaluación de beneficios/riesgos realizada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En algunas especies pueden producirse interacciones entre macrólidos e ionóforos. La tilmicosina puede reducir la actividad antibacteriana de antibióticos beta-lactámicos. No usar de manera simultánea con agentes antimicrobianos bacteriostáticos.

4.9 Posología y vía de administración

Solo para uso subcutáneo.

Administrar un único tratamiento de 10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo (correspondiente a 1 ml de Tilmovet por cada 30 kg de peso vivo).

Bovino:

Forma de administración:

Con el fin de garantizar una dosis correcta, es preciso determinar el peso vivo lo más exactamente posible para evitar la infradosificación

Extraer la dosis requerida del vial y desconectar la jeringuilla de la aguja, dejando la aguja en el vial. Cuando un grupo de animales deba recibir tratamiento, dejar la aguja en el vial para las dosis posteriores. Sujetar al animal e insertar una aguja distinta por vía subcutánea en la zona de la inyección, preferiblemente en un pliegue cutáneo sobre la caja torácica, detrás del hombro. Conectar la jeringuilla a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo. No inyectar más de 20 ml en cada lugar de la inyección.

Ovino:

Forma de administración:

Es importante pesar a los corderos con exactitud para evitar la sobredosificación. El uso de una jeringuilla de 2 ml o más pequeña mejora la precisión de la dosis.

Extraer la dosis requerida del vial y desconectar la jeringuilla de la aguja, dejando la aguja en el vial. Sujetar a la oveja inclinándose sobre el animal e insertar una aguja distinta por vía subcutánea en la zona de la inyección, que debe ser un pliegue cutáneo sobre la caja torácica, detrás del hombro. Conectar la jeringuilla a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo. No inyectar más de 2 ml en cada lugar de la inyección.

Si no se observan mejorías en un plazo de 48 horas, se confirmará el diagnóstico.

Se debe evitar contaminar el vial durante su uso. Es necesario realizar una inspección visual del vial para determinar si presenta partículas exógenas y/o un aspecto físico anómalo. Si se observa alguna de las dos situaciones, desechar el vial.

Los cierres no deben desencapsularse más de 30 veces. Para evitar un desencapsulamiento excesivo del tapón, se utilizará un dispositivo de administración múltiple adecuado.

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 3 veces con intervalos de 72 horas, no produjeron la muerte. Tal y como era de esperar, se desarrolló edema en el lugar de la inyección. La única lesión observada en la autopsia fue necrosis del miocardio en un 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, causaron la muerte. Se observó edema en el lugar de la inyección y durante la autopsia la única lesión detectada fue necrosis leve del miocardio. Otros síntomas observados fueron: dificultad de movimiento, pérdida del apetito y taquicardia.

En ovino, inyecciones únicas (aproximadamente 30 mg/kg de peso vivo) pueden causar un leve aumento de la frecuencia de respiración. Dosis más altas (150 mg/kg de peso vivo) produjeron ataxia, letargo y la incapacidad para alzar la cabeza.

Se observó la muerte de los animales tras una única inyección intravenosa de 5 mg/kg de peso vivo en el ganado y 7.5 mg/kg de peso vivo en las ovejas.

4.11 Tiempo(s) de espera

Bovino:

Carne: 70 días

Leche: 36 días

Si el medicamento veterinario se administra a vacas durante el periodo seco o a vaquillas lecheras preñadas (conforme a la sección 4.7 anterior), la leche no debe utilizarse para consumo humano hasta 36 días después del parto.

Ovino:

Carne: 42 días

Leche: 18 días

Si el medicamento veterinario se administra a ovejas durante el periodo seco o a ovejas preñadas (conforme a la sección 4.7 anterior), la leche no debe utilizarse para consumo humano hasta 18 días después del parto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tilmicosina es un antibiótico semisintético principalmente bactericida del grupo de los macrólidos. Se cree que afecta a la síntesis proteica. Dispone de acción bacteriostática pero a concentraciones elevadas puede ser bactericida. Esta actividad antibacteriana se ejerce principalmente frente a microorganismos Gram positivos con actividad frente a ciertos microorganismos Gram negativos y micoplasma de origen bovino u ovino. En concreto, se ha demostrado su actividad frente a los siguientes microorganismos: organismos *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, y *Mycoplasma* de origen bovino y ovino.

Concentración inhibitoria mínima determinada en cepas de campo europeas recientemente aisladas (2009-2012), derivadas de la enfermedad bovina respiratoria.

Bacteria spp	CIM ($\mu\text{g/ml}$), intervalo	CIM ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CIM ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

El *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ha establecido los criterios interpretativos para tilmicosina frente a *M. haemolytica* de origen bovino y, específicamente, para la enfermedad respiratoria bovina, de manera que $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = susceptible, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermedio y $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistente. En la actualidad, el CLSI no dispone de criterios interpretativos para *P. multocida* de origen bovino, no obstante cuenta con criterios interpretativos para *P. multocida* de origen porcino, concretamente la enfermedad respiratoria porcina, de manera que $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = susceptible y $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistente.

La evidencia científica sugiere que los macrólidos actúan de manera sinérgica con el sistema inmunitario del organismo anfitrión. Parece ser que los macrólidos intensifican la eliminación fagocítica de las bacterias.

Tras la administración oral o parenteral de tilmicosina, el principal órgano diana para la toxicidad es el corazón. Los principales efectos cardiacos son el aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia) y la disminución de la contractilidad (inotropismo negativo). Se puede producir toxicidad cardiovascular por el bloqueo del canal de calcio.

En perros, el tratamiento con CaCl_2 mostró un efecto positivo en el estado inotrópico ventricular izquierdo tras la administración de tilmicosina, así como algunos cambios en la tensión arterial vascular y la frecuencia cardiaca.

La dobutamina contrarresta parcialmente los efectos inotrópicos negativos inducidos por la tilmicosina en perros. Los antagonistas beta adrenérgicos, como propanolol, exacerbaron el inotropismo negativo de la tilmicosina en perros.

En cerdos, la inyección intramuscular de 10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo causó un aumento de la respiración, emesis y convulsiones; una dosis de 20 mg/kg de peso vivo resultó en la mortalidad de 3 de 4 cerdos y la administración de 30 mg/kg de peso vivo produjo la muerte de los 4 animales analizados. 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) de 2 a 6 veces resultó en la muerte de los 6 cerdos inyectados. Todos los cerdos que recibieron de 4,5 a 5,6 mg de tilmicosina/kg de peso vivo por vía intravenosa sin

epinefrina sobrevivieron. Estos resultados sugieren la contraindicación de la epinefrina intravenosa.

Se ha observado resistencia cruzada entre tilmicosina y otros macrólidos y lincomicina.

Los macrólidos inhiben la síntesis de la proteína mediante la unión reversible a la subunidad ribosomal 50S. El crecimiento bacteriano se inhibe mediante inducción de la separación de la transferencia peptidil-ARN desde el ribosoma durante la fase de elongación.

La metilasa ribosomal, codificada por el gen *erm*, puede conllevar resistencia a los macrólidos por la alteración del sitio de unión ribosomal.

El gen que codifica para un mecanismo de eflujo, *mef*, también provoca un grado moderado de resistencia.

La resistencia también se produce por una bomba de eflujo que elimina activamente el macrólido de las células. Esta bomba de eflujo se ve cromosómicamente mediada por genes conocidos como genes *acrAB*.

5.2 Datos farmacocinéticos

Absorción: Se han realizado varios estudios. Los resultados muestran que, cuando se administra conforme a la recomendación a terneros y ovejas mediante inyección subcutánea sobre la zona dorsolateral del tórax, los parámetros principales son:

	Tasa de dosis	T _{máx}	C _{máx}
Bovino:			
Terneros neonatales	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 organismo, aunque se observan niveles especialmente elevados en los pulmones.

Biotransformación: Se forman varios metabolitos y el predominante se identifica con T1 (N-demetil tilmicosina). Sin embargo, la mayor parte de la tilmicosina se excreta sin cambios.

Eliminación: Tras la inyección subcutánea, la tilmicosina se excreta principalmente a través de la bilis en las heces, aunque un reducido porcentaje se excreta por la orina. La semivida tras la inyección subcutánea en el ganado es de 2 a 3 días.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol (E490)

Ácido fosfórico, concentrado (para el ajuste del pH), agua para inyecciones

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: 24 meses.
Período de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Viales de vidrio ámbar tipo I de 25 ml, viales de vidrio ámbar tipo II de 50 ml, 100 ml y 250 ml sellados con tapones de bromobutilo y cierres de aluminio, suministrados en cajas de cartón. Un vial por cada caja.

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 no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o a través de los sistemas de drenaje.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Berchem
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3781 ESP

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

05/2019

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede



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