

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones del medicamento veterinario, especies animales, vía de administración, titulares de la autorización de comercialización en los Estados Miembros

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino	Inyección subcutánea
Bélgica	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, ovino	Inyección subcutánea
República Checa	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino	Inyección subcutánea
Alemania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen ALEMANIA	Micotil 300	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino	Inyección subcutánea
Francia	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIA	MICOTIL 300	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino	Inyección subcutánea
Grecia	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	MICOTIL 300	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, ovino	Inyección subcutánea
España	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAÑA	Micotil 300	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino	Inyección subcutánea

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Hungría	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Micotil 300 injekció	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino	Inyección subcutánea
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, ovino	Inyección subcutánea
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIA	Micotil 300	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino y ovino, conejos	Inyección subcutánea
Países Bajos	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAJOS	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, ovino	Inyección subcutánea
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGAL	Micotil 300 mg/ml solução injetável	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino	Inyección subcutánea
Reino Unido	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL REINO UNIDO	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosina	300 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, ovino	Inyección subcutánea

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Micotil 300 mg/ml Inyectie y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

1. Introducción

Micotil 300 Inyectie es una solución inyectable que contiene tilmicosina en una concentración de 300 mg/ml. La tilmicosina es un antibiótico del grupo de los macrólidos, sintetizado a partir de la tilosina, que posee un espectro antibacteriano similar al de esta con una mayor actividad contra *Pasteurella multocida* y *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Inyectie y denominaciones asociadas son medicamentos veterinarios autorizados para el uso en las especies de destino bovino, ovino y conejos, para el tratamiento de diversas infecciones causadas por microorganismos sensibles a la tilmicosina.

El 24 de abril de 2012, los Países Bajos cursaron una notificación de procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 34(1) de la Directiva 2001/82/CE, y sus modificaciones, al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) para Micotil 300 mg/ml Inyectie y denominaciones asociadas. Los Países Bajos remitieron la cuestión debido a que los Estados miembros habían tomado decisiones nacionales divergentes que dieron lugar a discrepancias en la información sobre el producto para Micotil 300 mg/ml Inyectie y denominaciones asociadas.

Los principales puntos de discrepancia entre los RCP existentes están relacionados con:

- Especies de destino.
- Indicaciones.
- Posología.
- Tiempo de espera.

2. Debate sobre los datos disponibles

Ganado bovino

Se presentaron datos microbiológicos de tilmicosina *in vitro* de cepas europeas aisladas en enfermedades respiratorias en ganado bovino para varios periodos (2002-2004; 2004-2006 y 2009-2013). Las mediciones realizadas en estas cepas aisladas no indicaron un aumento de los niveles de concentración mínima inhibitoria (CMI) para *Pasteurella multocida* (el 97 % de las cepas aisladas eran sensibles a la tilmicosina); por lo tanto, a partir de los datos facilitados, no se pudo observar una tendencia al aumento de la resistencia para uno de los principales patógenos causantes de enfermedades respiratorias en el ganado bovino. Se observó un ligero aumento de los niveles de CMI para las cepas aisladas de *Mannheimia haemolytica* durante la última década; la mayor parte de las cepas aisladas (83 %) eran clínicamente sensibles a la tilmicosina. Los datos de CMI₉₀ de las cepas europeas aisladas recientemente deben incluirse en la sección 5.1 del RCP, Propiedades farmacodinámicas.

Los numerosos estudios de campo realizados hace más de 20 años en terneros de diversas edades infectados naturalmente de neumonía indicaron que la tilmicosina no es inferior a otros controles positivos, ya sean antibióticos de acción prolongada o combinaciones de dos antibióticos. Los análisis bacteriológicos de hisopados nasales y tejidos pulmonares de estos estudios revelaron que *M. haemolytica* y *P. multocida* eran las causas principales de neumonía en terneros.

El Comité consideró que la indicación propuesta «tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias causadas por *M. haemolytica* y *P. multocida*» estaba suficientemente corroborada por los datos.

Con respecto a *Haemophilus (Actinobacillus)* y *Mycoplasma*, el Comité consideró que los datos que justifican la indicación para estos dos patógenos eran insuficientes y los TAC aceptaron eliminar *Haemophilus (Actinobacillus)* y *Mycoplasma* de la indicación respiratoria para el ganado bovino.

No se facilitaron datos que respaldaran el término «control». Además, el texto de la indicación propuesta «... y otros microorganismos sensibles a la tilmicosina» no concuerda con las recomendaciones del artículo de reflexión del CVMP sobre macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ y no es conforme a las directrices del CVMP sobre los RCP para los productos antimicrobianos (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles, el Comité consideró que la indicación respiratoria aceptable y descrita con mayor precisión para el ganado bovino, en la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo debe ser: «Tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada a *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida*».

Con relación al tratamiento de la necrobacilosis interdigital en el ganado bovino, en los estudios *in vitro*, se demostró que los valores de CMI (CMI₅₀ < 0,25-0,5 µg/ml) de la mayoría de las cepas de patógenos que la causan, con la excepción de las infecciones por *Treponema*, pueden alcanzarse en la grasa subcutánea después de una inyección subcutánea única con tilmicosina en una dosis de 10 mg/kg de peso vivo.

En los estudios clínicos se empleó ganado bovino infectado naturalmente con necrobacilosis interdigital sin diagnóstico bacteriológico. Los datos disponibles parecen justificar la dosis recomendada de 5 a 10 mg/kg de peso vivo; sin embargo, los estudios farmacocinéticos junto con los estudios de CMI *in vitro* indican que es preferible una dosis de 10 mg/kg para tratar la mayoría de los patógenos de la necrobacilosis interdigital en el ganado bovino.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles, el Comité consideró que la indicación «tratamiento de la necrobacilosis interdigital en el ganado bovino» es aceptable en la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo.

Se facilitaron datos de depleción de residuos que apoyaron un tiempo de espera de 70 días para la carne y las vísceras bovinas después de una inyección subcutánea en la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo.

Se facilitaron datos de depleción de residuos que apoyaron un tiempo de espera de 36 días para la leche bovina después de una inyección subcutánea a la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo. Podría haber reservas en relación con el consumo de leche tras la administración del producto a un animal durante el periodo seco, ya que es posible que los residuos permanezcan en la leche durante varios días después del parto. Por lo tanto, el Comité consideró que debe añadirse la siguiente frase de advertencia en la sección 4.11 del RCP, Tiempos de espera: «Si el producto se administra a las vacas durante el periodo seco (de conformidad con la sección 4.7 del RCP), no debe utilizarse su leche para consumo humano hasta 36 días después del parto».

Ganado ovino

Los estudios de tolerancia demuestran claramente que la inyección subcutánea de tilmicosina a una dosis de 20 mg/kg de peso vivo (7-11 kg) en corderos fue tóxica y causó muertes. Las ovejas que pesaban 40 kg fueron más resistentes y sobrevivieron a una dosis subcutánea de 150 mg/kg de peso vivo, manifestando ataxia y letargo. Una dosis de 30 mg/kg de peso vivo produjo un aumento

¹ CVMP Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

² CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

de la frecuencia respiratoria. En algunas ocasiones (1 de cada 12), se observó una reacción dolorosa después de la inyección subcutánea de tilmicosina.

En los estudios farmacocinéticos *in vitro* realizados en 1992, se demostró que las concentraciones de tilmicosina en el pulmón pueden superar los 2 µg/ml durante más de 3 días, por lo que serían terapéuticas contra *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (antes conocida como *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma ovipneumonia*. Durante un estudio de infección respiratoria artificial con *M. haemolytica*, una inyección subcutánea única a una dosis de 10 mg/kg de peso vivo produjo una mejora general significativa en comparación con el grupo de control. En estudios con ovejas infectadas naturalmente, con diagnóstico de infección por *M. haemolytica*, se observó una evidente disminución de la temperatura corporal, de las puntuaciones de disnea y de las puntuaciones de comportamiento con tilmicosina en dosis de 10 mg/kg de peso vivo. No se observó inferioridad de los grupos de tilmicosina con respecto a los controles positivos que fueron antibióticos de acción prolongada.

El Comité consideró que la indicación propuesta «tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias causadas por *M. haemolytica*» estaba suficientemente apoyada por los datos. Con respecto a *P. multocida*, puede concluirse que, teniendo en cuenta la información disponible para el ganado ovino, este patógeno debe permanecer incluido en las indicaciones.

En relación con *Haemophilus (Actinobacillus)* y *Mycoplasma*, el Comité consideró que los datos que sustentan la indicación para estos dos patógenos eran insuficientes y los TAC aceptaron eliminar *Haemophilus (Actinobacillus)* y *Mycoplasma* de la indicación respiratoria para el ganado ovino.

No se facilitaron datos que respaldaran el término «control». Además, el texto de la indicación propuesta «... y otros microorganismos sensibles a la tilmicosina» no concuerda con las recomendaciones del artículo de reflexión del CVMP sobre macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) y no es conforme a las directrices del CVMP sobre los RCP para los productos antimicrobianos (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles, el Comité consideró que una indicación respiratoria aceptable para el ganado ovino, en la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo debe ser: «Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias causadas por *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida*».

Con respecto al tratamiento en ganado ovino de la necrosis de la pezuña asociada a *Dichelobacter nodosus* y *Fusobacterium necrophorum*, se comprobó en estudios *in vitro* que los valores de CMI (CMI₅₀ < 0,25-0,5 µg/ml) de diversas bacterias causantes de la afección en esta especie indican la sensibilidad a la tilmicosina; sin embargo, algunas cepas eran resistentes. A partir de los datos farmacocinéticos, se demostró que la tilmicosina se distribuyó bien en la piel de las ovejas después de una inyección subcutánea en dosis de 5 mg/kg de peso vivo o 10 mg/kg de peso vivo. En un ensayo clínico de campo que incluyó varios casos, el tratamiento con tilmicosina en dosis de 5 mg/kg de peso vivo o 10 mg/kg de peso vivo consiguió un mayor índice de curación que el control positivo (amoxiciclina 15 mg/kg de peso vivo). El porcentaje de recaídas fue menor en el grupo de tilmicosina en dosis de 10 mg/kg de peso vivo, lo que indica que esta dosis es preferible.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles, el Comité consideró que la indicación «tratamiento de la necrosis de la pezuña asociada a *Dichelobacter nodosus* y *Fusobacterium necrophorum* en el ganado ovino» era aceptable en la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo.

Con respecto al tratamiento de la mastitis ovina aguda asociada a *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma agalactiae*, estos patógenos parecen ser sensibles a la tilmicosina, según los valores medidos de CMI (CMI para *S. aureus* < 0,25-1 µg/ml, CMI para *M. agalactiae* = 0,5 µg/ml). En la leche, se midió una concentración de tilmicosina de 1,2 µg/ml el día 3, lo que indica que la

concentración es superior a la mayoría de los valores de CMI de los patógenos. En el estudio de exposición con *Staphylococcus aureus*, el tratamiento con tilmicosina (10 mg/kg de peso vivo en una inyección subcutánea única) en ovejas produjo una mortalidad significativamente menor y ubres más normales el día 10, aunque ese mismo día las muestras de leche seguían siendo bacteriológicamente positivas en los animales tratados. En un estudio de campo en el que participaron ovejas con mastitis debida a una infección natural con *Mycoplasma agalactiae*, una administración subcutánea única de tilmicosina en dosis de 10 mg/kg de peso vivo produjo puntuaciones de leche y globales de ubres significativamente menores que la oxitetraciclina de acción prolongada. El día 10, la tilmicosina seguía consiguiendo puntuaciones de ubres menores, aunque ya no eran significativas. El CVMP concluyó que, debido a la disponibilidad limitada de medicamentos veterinarios alternativos para esta indicación y la ausencia de informes de sospecha de falta de eficacia, debe mantenerse la indicación «para el tratamiento de la mastitis ovina asociada a *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma agalactiae*», pero de forma modificada para reflejar mejor los resultados del estudio como «tratamiento de la mastitis ovina aguda asociada a *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma agalactiae*». La ausencia de demostración de cura bacteriológica en el estudio clínico debe indicarse en la sección 4.4 del RCP, Advertencias especiales para cada especie de destino.

La indicación «para facilitar el control de los brotes de aborto enzoótico causados por *Chlamydia psittaci* en ovejas» solo estuvo respaldada por los datos del control positivo. El tratamiento parece estar destinado a ser preventivo, lo que no concuerda con los principios de un uso prudente de los antibióticos. Con relación a las serias reservas expresadas por el CVMP sobre la indicación propuesta «para facilitar el control de los brotes de aborto enzoótico causados por *Chlamydia psittaci* en ovejas», los TAC aceptaron eliminar toda referencia a esta indicación de la información sobre el producto.

Se facilitaron datos de depleción de residuos que respaldaron un tiempo de espera de 42 días para la carne y las vísceras ovinas después de una inyección subcutánea en la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo.

Se facilitaron datos de depleción de residuos que respaldaron un tiempo de espera de 18 días para la leche ovina después de una inyección subcutánea en la dosis recomendada de 10 mg/kg de peso vivo. Podría haber reservas en relación con el consumo de leche tras la administración del producto a un animal durante el periodo seco, ya que es posible que los residuos permanezcan en la leche durante días después del parto. Por lo tanto, el Comité consideró que debe añadirse la siguiente frase de advertencia en la sección 4.11 del RCP, Tiempos de espera: «Si el producto se administra a las ovejas durante el periodo seco (de conformidad con la sección 4.7 del RCP), no debe utilizarse su leche para consumo humano hasta 18 días después del parto».

Conejos

En un ensayo clínico, el tratamiento de la pasteurelisis se efectuó con una dosis de 25 mg/kg de peso vivo. Dado que no se facilitaron estudios de búsqueda de dosis en conejos, no se puede concluir a partir de los datos disponibles que la pasteurelisis pueda tratarse con la dosis recomendada de tilmicosina, de 10 mg/kg de peso vivo. *Bordetella bronchiseptica* no se aisló en ningún ensayo clínico o preclínico y no se realizó ningún estudio *in vitro* con esta bacteria. *Staphylococcus aureus* no se aisló en ningún estudio preclínico ni ensayo clínico.

En el segundo ensayo clínico que estudió la eficacia de la tilmicosina contra las enfermedades de la reproducción, se comprobó no inferioridad con respecto al control positivo (penicilina combinada con un aminoglucósido). Sin embargo, no se incluyó ningún control negativo, por lo que es difícil evaluar la eficacia de la tilmicosina, ya que no se realizó ningún diagnóstico bacteriológico y tanto la tilmicosina como el control positivo se administraron como tratamiento preventivo cinco días antes del parto.

En general, se puede concluir que la presentación de datos que apoyan las indicaciones propuestas en conejos es mínima o inexistente.

Además, el margen de seguridad del producto no concuerda con un uso seguro del mismo en la especie conejos, debido a que el volumen que se debe administrar es muy pequeño. Cuando se administra por inyección, la tilmicosina tiene un margen de seguridad estrecho. Por este motivo, el CVMP limitó el uso de Micotil en 2005 a ovejas de más de 15 kg de peso y administrado solo por veterinarios (procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE, para Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Esta restricción en las ovejas parece difícil que pueda «coexistir» con una autorización en conejos cuyo peso es inferior a 5 kg (los conejos, por lo general, se sacrifican cuando pesan aproximadamente 2,5 kg). La posología es 10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo, que corresponde a 1 ml de producto por cada 30 kg de peso vivo. Una coneja de 5 kg de peso vivo necesitaría una dosis de 0,1 ml de producto y un conejo en crecimiento, un volumen de aproximadamente 0,05 ml. Es probable que se produzca sobredosis para una cantidad tan pequeña de producto.

En relación con la evaluación de los datos antes mencionados y las serias reservas expresadas por el CVMP sobre el uso del producto en el conejo como especie de destino, los TAC aceptaron eliminar toda referencia a los conejos de la información sobre el producto.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

En numerosos estudios se halló que 10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo son eficaces contra la enfermedad respiratoria debida a *M. haemolytica* y *P. multocida* en los ganados vacuno y ovino.

Dado que los valores de CMI de *M. haemolytica* tuvieron una tendencia ascendente durante la última década, los datos de CMI₉₀ de las cepas europeas aisladas recientemente deben incluirse en la sección 5.1 del RCP, Propiedades farmacodinámicas.

A partir de los datos disponibles, se demuestra que la tilmicosina es eficaz en la dosis propuesta de 10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo contra la necrobacilosis interdigital en el ganado bovino y la necrosis de la pezuña en el ovino.

En los estudios se demostró que la tilmicosina, en dosis de 10 mg/kg de peso vivo es eficaz en ovejas contra la mastitis aguda causada por *Staphylococcus aureus* y *Mycoplasma agalactiae*, aunque no se ha comprobado la eliminación de las bacterias. La ausencia de demostración de curación bacteriológica en el estudio clínico debe indicarse en la sección 4.4 del RCP, Advertencias especiales para cada especie de destino.

Con relación a las serias reservas expresadas por el CVMP sobre el uso del producto en el conejo como especie de destino y «para facilitar el control de los brotes de aborto enzoótico causados por *Chlamydia psittaci* en ovejas», los TAC aceptaron eliminar toda referencia a los conejos y el aborto enzoótico en ovejas de la información sobre el producto.

Podría haber reservas en relación con el periodo de espera en ganado bovino y ovino después de la administración del producto a un animal durante el periodo seco, ya que es posible que los residuos permanezcan en la leche durante días después del parto. Por lo tanto, debe añadirse las siguientes frases de advertencia en la sección 4.11 del RCP, Tiempos de espera: i) «Si el producto se administra a las vacas durante el periodo seco (de conformidad con la sección 4.7 del RCP), no debe utilizarse su leche para consumo humano hasta 36 días después del parto» y ii) «Si el producto se administra a las ovejas durante el periodo seco (de conformidad con la sección 4.7 del RCP), no debe utilizarse su leche para consumo humano hasta 18 días después del parto».

La relación riesgo/beneficio global del producto para el uso en ganado bovino y ovino se consideró favorable, con la condición de que se realicen los cambios recomendados en la información sobre el producto (ver Anexo III)

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

Considerando que,

- el CVMP tuvo en cuenta que el objeto del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto;
- el CVMP revisó el resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización y consideró todo el conjunto de los datos presentados;

el CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Micotil 300 Inyectie y denominaciones asociadas (ver Anexo I).

Anexo III

Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Se debe cumplimentar en cada país.

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 transparente.

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 pederero 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

Ovino

Los ensayos clínicos no demostraron una cura bacteriológica en ovejas con mastitis aguda causada por *Staphylococcus 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
INDICACIONES SIGUIENTES DE FORMA PRECISA**

- Este medicamento debe ser administrado únicamente por un veterinario.
- No transportar nunca una jeringuilla cargada con “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*” 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 automática.
- Asegurarse de que los animales están debidamente inmovilizados, incluidos los que se encuentran cerca.
- No trabajar nunca en solitario cuando utilice “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*”.
- En caso de autoinyección accidental, CONSULTE CON UN MÉDICO INMEDIATAMENTE y muéstrele el vial o el prospecto. 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 cálcico debe considerarse unicamente si se confirma la exposición a tilmicosina.

En estudios con perros, la tilmicosina indujo un efecto inotrópico negativo con la consiguiente 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 con cloruro cálcico intravenoso 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 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 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: ... **número nacional pertinente indicado (debe cumplimentarse en cada país)**

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, la lactancia o la puesta

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 “nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)” 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 de la espalda. 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 de la espalda. 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 Tiempo(s) 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 ATC vet: 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)
<i>P. multocida</i>	0,5 - > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	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 $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = sensible, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermedia y $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = 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, $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = sensible y $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = 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_{máx}	C_{máx}
Bovino:			
Terneros neonatos	10 mg/kg de peso vivo	1 hora	1,55 µg/ml
Bovino de cebo	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 (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 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

Proteger de la luz directa del sol.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Viales de vidrio color ámbar (tipos I o II) de 25 ml, 50 ml, 100 ml ó 250 ml, cerrados con un tapón de goma y un sello de aluminio. Cada vial viene envasado en una caja de cartón, con excepción del vial de 250 ml que viene en una funda protectora de polipropileno transparente.

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

Se debe cumplimentar en cada país.

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Se debe cumplimentar en cada país.

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

Se debe cumplimentar en cada país.

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Se debe cumplimentar en cada país.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Se debe cumplimentar en cada país.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Se debe cumplimentar en cada país.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Tilmicosina 300 mg/ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. TAMAÑO DEL ENVASE

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPECIES DE DESTINO

Bovino y ovino

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

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 pederro causado por *Dichelobacter nodosus* y *Fusobacterium necrophorum*.

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

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ÚNICAMENTE PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA.

Lea la etiqueta desplegable o el prospecto antes de usar.

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.

El uso del medicamento debe hacerse en base a ensayos de susceptibilidad.

Evitar la introducción de contaminación en el vial durante el uso. Examinar visualmente el vial para ver 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.

Administrar 10 mg de tilmicosina por cada kg de peso vivo (equivalente a 1 ml de “nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)” por cada 30 kg de peso vivo).

No debe administrarse a corderos con un peso inferior a 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.

Si no se observa mejoría en el plazo de 48 horas, deberá confirmarse el diagnóstico.

8. TIEMPO 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.

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)

No administrar por vía intravenosa. La inyección intravenosa en bovino y ovino ha resultado ser mortal.

No administrar por vía intramuscular.

No administrar a corderos que pesen menos de 15 kg.

No administrar a caballos, burros, cerdos, cabras o primates. La inyección del medicamento a cabras y cerdos ha resultado ser mortal.

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

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 deberá ser administrado únicamente por un veterinario.
- No transportar nunca una jeringuilla cargada con “nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)” 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 automática.
- Asegurarse de que los animales están debidamente inmovilizados, incluidos los que se encuentran cerca.
- No trabajar nunca en solitario cuando utilice “nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)”.
- En caso de autoinyección accidental, CONSULTE CON UN MÉDICO INMEDIATAMENTE y muéstrole el vial o el prospecto. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) en el punto de inyección.

NOTA PARA EL FACULTATIVO: consulte el interior de la etiqueta o el prospecto para obtener más detalles.

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.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

Una vez abierto, utilizar antes de 28 días.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Proteger de la luz directa del sol.

12. 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.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, si procede

Uso veterinario.

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Se debe cumplimentar en cada país.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Se debe cumplimentar en cada país

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL ENVASE PRIMARIO

Vial de vidrio – etiqueta base (los datos de la etiqueta desplegable son los mismos que los del prospecto)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Se debe cumplimentar en cada país.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Tilmicosina 300 mg/ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. TAMAÑO DEL ENVASE

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPECIES DE DESTINO

Bovino y ovino

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

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 pederero causado por *Dichelobacter nodosus* y *Fusobacterium necrophorum*.

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

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ÚNICAMENTE PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA.

Lea la etiqueta desplegable o el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO DE ESPERA

Consulte la etiqueta desplegable o el prospecto para obtener más detalles.

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)

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 deberá ser administrado únicamente por un veterinario.
- No transportar nunca una jeringuilla cargada con “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*” con la aguja incorporada. La aguja deberá acoplarse a la jeringa únicamente cuando se vaya a cargar la jeringuilla 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 nunca en solitario cuando utilice “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*”.
- En caso de autoinyección accidental, CONSULTE CON UN MÉDICO INMEDIATAMENTE y muéstrole el vial o el prospecto. Aplique una compresa fría (no hielo directamente) en el lugar de la inyección.

NOTA PARA EL FACULTATIVO: consulte el interior de la etiqueta o del prospecto para obtener más detalles.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

Una vez abierto, utilizar antes de 28 días.
Fecha límite de uso.....

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Proteger de la luz directa del sol.

12. 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.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE

Uso veterinario.
Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Se debe cumplimentar en cada país.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Se debe cumplimentar en cada país.

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote

B. PROSPECTO

PROSPECTO PARA:

Nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización:

Se debe cumplimentar en cada país

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Se debe cumplimentar en cada país

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Se debe cumplimentar en cada país.

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Tilmicosina 300 mg/ml

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

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*.

5. 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.

6. REACCIONES ADVERSAS

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 inyección intravenosa única de 7,5 mg/kg de peso vivo.

Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Bovino y ovino.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ÚNICAMENTE PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA.

Administrar 10 mg de tilmicosina por cada kg de peso vivo (equivalente a 1 ml de “nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)” 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 de la espalda. 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 ella e insertar por vía subcutánea una aguja distinta en el lugar de inyección, que debería ser un pliegue cutáneo sobre las costillas detrás de la espalda. 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.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

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.

El uso del medicamento deberá hacerse en base a ensayos de susceptibilidad.

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. No utilizar “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*” si nota alguna partícula extraña y/o aspecto físico anormal.

10. TIEMPO 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, 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, no usar la leche para el consumo humano hasta que hayan transcurrido 18 días después del parto.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Proteger de la luz directa del sol.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de CAD.

Período de validez después de abierto el envase : 28 días

No utilizar “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*” si nota alguna partícula extraña y/o aspecto físico anormal.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Ganado ovino

Los ensayos clínicos no demostraron una cura bacteriológica en ovejas con mastitis aguda causada por *Staphylococcus 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.

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 deberá ser administrado únicamente por un veterinario.

- No transportar nunca una jeringuilla cargada con “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*” 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 automática.
- Asegurarse de que los animales están debidamente inmovilizados, incluidos los que se encuentran cerca.
- No trabajar nunca en solitario cuando utilice “*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*”.
- En caso de autoinyección accidental, **CONSULTE CON UN MÉDICO INMEDIATAMENTE** y muéstrele el vial o el prospecto. Aplique una compresa fría (no hielo directamente) en el lugar de la 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 cálcico debe considerarse únicamente si se confirmación la exposición a tilmicosina.

En estudios con perros, la tilmicosina indujo un efecto inotrópico negativo con la consiguiente 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 con cloruro cálcico intravenoso 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 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 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: ... **número nacional pertinente indicado (*debe cumplimentarse en cada país*)**

Gestación:

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.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

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 7,5 mg/kg de peso vivo en ovino.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Se debe cumplimentar en cada país.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

“*nombre del producto (se debe cumplimentar en cada país)*” se envasa en viales de 25 ml, 50 ml, 100 ml o 250 ml, de vidrio color ámbar (tipos I o II), cerrados con un tapón de goma y un sello de aluminio. Cada vial viene en una caja de cartón, con excepción del vial de 250 ml que viene en una funda protectora de polipropileno transparente. Es posible que no se comercialicen todos los formatos.