

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml Injektionslösung für Rinder

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

Ein ml enthält:

Wirkstoffe:

Tilmicosin300 mg

Ketoprofen.....90 mg

Sonstige Bestandteile:

Benzylalkohol (E1519)0,04 ml

Butylhydroxytoluol (E-321)0,05 mg

Propylgallat (E-310)0,05 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Injektionslösung

Braun-gelbe Lösung.

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Rinder (Kälber ≤ 330 kg)

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Zur Behandlung boviner respiratorischer Erkrankungen (BRD) in Verbindung mit Fieber, verursacht durch *Mannheimia haemolytica*, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht intravenös verabreichen.

Nicht intramuskulär verabreichen.

Nicht Primaten, Schweinen, Ziegen und Pferden verabreichen.

Nicht bei Tieren anwenden, die an Magen-Darm-Läsionen, hämorrhagischer Diathese, Blutdyskrasie, gestörter Leber-, Herz- oder Nierenfunktion leiden.

Verwenden Sie keine anderen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAIDs) gleichzeitig oder innerhalb von 24 Stunden.

Nicht anwenden bei einer Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Keine.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Bei der Verwendung dieses Tierarzneimittels sollten die offiziellen, nationalen und regionalen Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika berücksichtigt werden.

Wenn immer möglich, sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels nur auf der Grundlage von Empfindlichkeitsprüfungen erfolgen.

Eine von den Vorgaben in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels, kann die Prävalenz von Tilmicosin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit einer Behandlung mit anderen Makrolidantibiotika verringern, da es zu einer Kreuzresistenz kommen kann.

Die angegebene Dosis oder Behandlungsdauer darf nicht überschritten werden.

Das Tierarzneimittel ist bei dehydrierten, hypovolämischen oder hypotensiven Tieren mit Vorsicht anzuwenden, da ein potenzielles Risiko einer erhöhten Nierentoxizität besteht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Sicherheitswarnungen für den Anwender:

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN
– GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE
VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND HALTEN
SIE SICH GENAU AN DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND
DIE FOLGENDE ANLEITUNG

- Dieses Tierarzneimittel sollte nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Tragen Sie niemals eine mit diesem Tierarzneimittel gefüllte Spritze mit aufgesetzter Nadel bei sich. Die Nadel sollte nur dann auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt wird bzw. wenn die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Nadel stets getrennt auf.
- Keine automatischen Injektionssysteme verwenden.
- Stellen Sie sicher, dass die Tiere, auch die im näheren Umkreis, sicher fixiert sind.
- Arbeiten Sie nicht allein, wenn Sie dieses Tierarzneimittel verwenden.
- Bei versehentlicher Selbstinjektion IST UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage vorzuzeigen. Legen Sie einen Kühlakku auf die Einstichstelle (kein Eis direkt anwenden).

Weitere Sicherheitswarnungen

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tilmicosin oder Ketoprofen, gegen nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) oder Benzylalkohol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Tilmicosin kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Herzfunktion haben, verbunden mit Todesfällen. Ketoprofen kann Schläfrigkeit und Schwindel

verursachen. Achten Sie darauf, eine versehentliche Selbstinjektion und Hautkontakt zu vermeiden. Um Selbstinjektionen zu vermeiden, verwenden Sie keine automatischen Injektionssysteme. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte eine persönliche Schutzausrüstung bestehend aus undurchlässigen Handschuhen und Schutzbrille getragen werden. Im Falle einer versehentlichen Injektion ist sofort einen Arzt aufzusuchen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzulegen.

Ketoprofen kann angeborene Fehlbildungen verursachen. Das Tierarzneimittel sollte nicht von schwangeren Frauen verabreicht werden.

Das Tierarzneimittel ist leicht reizend für Haut und Augen. Vermeiden Sie Spritzer auf Haut und Augen. Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut oder den Augen gründlich mit klarem Wasser abspülen. Wenn die Reizung anhält, suchen Sie einen Arzt auf.

Nach der Anwendung Hände waschen.

HINWEIS FÜR DEN ARZT

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN BEI MENSCHEN WURDE MIT TODESFÄLLEN IN ZUSAMMENHANG GEBRACHT.

Die Toxizität ist auf das Herzkreislaufsystem gerichtet, und diese Toxizität kann auf eine Calciumkanalblockierung zurückgehen. Die intravenöse Gabe von Calciumchlorid sollte nur bei positiver Bestätigung einer Tilmicosin-Exposition in Erwägung gezogen werden.

Bei Studien an Hunden verursachte Tilmicosin eine negative inotrope Wirkung mit anschließender Tachykardie und eine Senkung des systemischen arteriellen Blutdrucks und des arteriellen Pulsdrucks.

KEIN ADRENALIN UND KEINE BETA-ADRENERGEN ANTAGONISTEN WIE PROPRANOLOL GEBEN.

Bei Schweinen potenziert Adrenalin die durch Tilmicosin induzierte Letalität.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit intravenösem Calciumchlorid eine positive Wirkung auf den linken ventrikulären intropen Zustand und einige Verbesserungen des vaskulären Blutdrucks und der Tachykardie.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass eine Infusion von Calciumchlorid helfen kann, Tilmicosin-induzierte Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Menschen rückgängig zu machen.

Die Gabe von Dobutamin sollte aufgrund der positiven inotropen Wirkungen ebenfalls in Erwägung gezogen werden, wenngleich es sich nicht auf die Tachykardie auswirkt.

Da Tilmicosin mehrere Tage lang im Gewebe verbleibt, sollte das kardiovaskuläre System engmaschig überwacht und ggf. eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Ärzte sollten die klinische Behandlung mit der nationalen Giftinformationszentrale unter der folgenden Nummer besprechen, wenn Sie Patienten behandeln, die dieses Präparat aufgenommen haben (könnten):
(01) 406 43 43.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Sehr häufig sind lokale Schwellungen unterschiedlicher Größe an der Injektionsstelle zu beobachten. Subakute fibrinöse bis chronisch faserige nekrotische Pannikulitis mit mineralisierten Bereichen, Vakuolen und Ödemen und damit verbundenen granulomatösen Reaktionen wurden mikroskopisch beobachtet. Diese Läsionen gehen über einen Zeitraum von 45 bis 57 Tagen zurück.

Wie bei allen NSAIDs kann aufgrund ihrer Wirkung auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese die Möglichkeit bestehen, dass bei bestimmten Individuen eine Magen- oder Nierenintoleranz vorliegt.

Todesfälle bei Rindern wurden nach einer intravenösen Einzeldosis von 5 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht und nach subkutaner Injektion von 150 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht im Abstand von 72 Stunden beobachtet.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels ist während der Trächtigkeit und Laktation nicht belegt.

Nur nach der Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt anwenden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Das Tierarzneimittel darf nicht in Verbindung oder Kombination mit anderen NSAIDs und Glukokortikoiden oder innerhalb von 24 Stunden nach ihrer Verabreichung angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Diuretika, nephrotoxischen und antikoagulativen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Ketoprofen ist stark an Plasmaproteine gebunden und kann durch andere stark proteingebundene Arzneimittel, wie z.B. Antikoagulantien, verdrängt oder ersetzt werden. Da Ketoprofen die Thrombozytenaggregation hemmen und Magen-Darm-Geschwüre verursachen kann, sollte es nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die das gleiche Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Bei einigen Tierarten konnten Wechselwirkungen zwischen Makroliden und Ionophoren beobachtet werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Nur zur subkutanen Anwendung.

10 mg Tilmicosin und 3 mg Ketoprofen pro kg Körpergewicht (entspricht 1 ml des Tierarzneimittels pro 30 kg Körpergewicht) einmalig anwenden.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Art der Anwendung:

Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und entfernen Sie die Spritze von der Nadel, wobei die Nadel in der Durchstechflasche verbleibt. Wenn eine Gruppe von Tieren behandelt werden muss, lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche, um die nachfolgenden Dosen zu entnehmen. Halten Sie das Tier fest und führen Sie eine separate Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein, vorzugsweise in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter. Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte.

Nicht mehr als 11 ml pro Injektionsstelle injizieren.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich:

Die subkutane Injektion des Tierarzneimittels in Form einer Einzeldosis von 30 mg Tilmicosin und 9 mg Ketoprofen/kg Körpergewicht verursacht an der Injektionsstelle lokale Schwellungen und Läsionen unterschiedlichen Ausmaßes, die nekrotisieren. Diese Läsionen gehen über einen Zeitraum von 45 bis 57 Tagen zurück.

Die dreimalige Verabreichung der empfohlenen Dosis des Tierarzneimittels (30 mg Tilmicosin und 9 mg Ketoprofen pro kg Körpergewicht) könnte zu einem Anstieg der CK-Werte führen.

4.11 Wartezeit(en):

Essbare Gewebe: 93 Tage

Milch: Nicht anwenden bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide, Kombinationen mit anderen Substanzen
ATCvet-Code: QJ01FA99

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Tilmicosin ist ein vorwiegend bakterizides semi-synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide. Ihre antibakterielle Wirkung wird durch eine Hemmung der Proteinsynthese durch reversible Bindung an 50S-Untereinheiten des Ribosoms erzeugt. Es hat eine bakteriostatische Wirkung, kann aber in hohen Konzentrationen bakterizid sein. Tilmicosin ist wirksam gegen *Mannheimia haemolytica*, die an Atemwegserkrankungen bei Rindern beteiligt sind.

Wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Makrolide synergistisch mit dem Immunsystem des Wirtes wirken. Makrolide verstärken anscheinend die bakterientötende Aktivität von Phagozyten.

Bakterien können durch drei grundlegende Mechanismen Resistenzen gegen Makrolide entwickeln: 1) Natürliche Resistenz, 2) Erworbene Resistenz oder 3) Horizontal übertragbare Resistenz.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Tilmicosin und anderen Makroliden und Lincomycin beobachtet.

Das Institut für Klinische und Laborstandards (Institut Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) hat die Interpretationskriterien für Tilmicosin gegen *M. haemolytica* bovinen Ursprungs und insbesondere für bovine respiratorische Erkrankungen wie folgt festgelegt: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ empfindlich, $16 \mu\text{g/ml}$ intermediär und $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ resistent.

Ketoprofen ist eine Substanz aus der Gruppe der nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSAIDs). Ketoprofen hat entzündungshemmende, schmerzlindernde und fiebersenkende Eigenschaften. Nicht alle Aspekte seines Wirkungsmechanismus sind bekannt. Die Auswirkungen werden teilweise durch die Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese durch Ketoprofen erzielt, das jeweils auf die Cyclooxygenase bzw. Lipoxygenase wirkt. Die Bildung von Bradykinin wird ebenfalls gehemmt. Ketoprofen hemmt die Aggregation von Thrombozyten.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Nach einer subkutanen Einzelinjektion von Tilmicosin wurden die höchsten Plasmakonzentrationen zwischen 40 min und 6 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Es wurde ein durchschnittlicher C_{\max} -Wert von 455,97 ng/ml gemessen. Bei einigen Tieren wurde nach der Verabreichung ein zweiter Plasmaspitzenwert von Tilmicosin beobachtet, wahrscheinlich aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs, der bereits bei Makroliden beschrieben wurde. Eine mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 41,62 Stunden wurde erreicht. Eine Pharmakokinetikstudie der Lunge bestätigt, dass sich Tilmicosin schnell und weitgehend im tierischen Körper verteilt, an das Lungengewebe gebunden wird und somit eine lang anhaltende Konzentration im Gewebe bewirkt, wobei ein C_{\max} -Wert von 7199,7 $\mu\text{g/kg}$ und eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 2,46 Tagen erreicht wird. Etwa 70% der verabreichten Dosis werden über den Kot und $\pm 20\%$ über den Urin ausgeschieden.

Die Höchstkonzentrationen von Ketoprofen wurden ca. 2,5 h nach der subkutanen Verabreichung erreicht. Es wurde ein durchschnittlicher C_{\max} -Wert von 1,03 $\mu\text{g/ml}$ gemessen. Ein zweiter Plasmaspitzenwert von Ketoprofen wurde ebenfalls erreicht (zwischen 3 und 6 Stunden nach Verabreichung). Eine mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 16,85 Stunden wurde beobachtet. Ketoprofen ist stark an Proteine gebunden. Die Eliminierung erfolgte hauptsächlich über den Urin.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Benzylalkohol (E1519)
Phosphorsäure, konzentriert
Butylhydroxytoluol (E-321)
Propylgallat (E-310)
Propylenglykol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

Polypropylen-Durchstechflaschen mit 50 ml, 100 ml und 250 ml, verschlossen mit Brombutylkautschukstopfen und versiegelt mit Aluminiumkappen.
Kartonschachtel mit einer Durchstechflasche mit 50 ml oder 100 ml oder 250 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle:

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. Zulassungsinhaber:

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.
Gran Via Carles III, 98, 7^a
08028 Barcelona
SPANIEN

8. **Zulassungsnummer:**

Z.Nr.: 838573

9. **Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:**

Datum der Erstzulassung: 16.01.2019

10. **Stand der Information**

06/2024

11. **Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung**

Nicht zutreffend.

12. **Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.