

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Tilmicosine.....300 mg
Ketoprofen.....90 mg

Hulpstoffen:

Benzylalcohol (E1519).....0,04 ml
Butylhydroxytolueen (E321).....0,05 mg
Propylgallaat (E310).....0,05 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Bruingele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Rund (kalveren \leq 330 kg)

4.2 Indicatie voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Voor de therapeutische behandeling van 'bovine respiratory disease' (BRD, een ademhalingsziekte bij runderen) geassocieerd met koorts, veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* gevoelig voor tilmicosine.

4.3 Contra-indicaties

Niet intraveneus toedienen.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan primaten, varkens, geiten en paarden.

Niet gebruiken bij dieren die lijden aan gastro-intestinale laesies, hemorragische diathese, bloeddyscrasie of een verminderde lever-, hart- of nierfunctie.

Gebruik geen andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) gelijktijdig of binnen 24 uur.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Bij gebruik van dit diergeneesmiddel dient rekening te worden gehouden met het officiële, nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk dient het diergeneesmiddel uitsluitend te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstesten. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tilmicosine verhogen en de effectiviteit van de behandeling met andere macrolide antimicrobiële middelen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

De aangegeven dosering en duur van de behandeling niet overschrijden.

Vermijd het gebruik bij gedehydrateerde, hypovolemische of hypotensieve dieren vanwege het potentiële risico van een toename van de renale toxiciteit.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Veiligheidswaarschuwingen voor de toepasser:

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN
EN VOLG NAUWKEURIG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN**

- Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Transporteer nooit een met dit diergeneesmiddel gevulde injectiespuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk niet alleen als u dit diergeneesmiddel gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient **ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en de flacon of bijsluiters moet worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

Aanvullende veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tilmicosine of ketoprofen en voor niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of voor benzylalcohol moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Tilmicosine kan ernstige bijwerkingen veroorzaken aan het hart en kan mogelijk dodelijk zijn. Ketoprofen kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken. Accidentele zelfinjectie en contact met de huid moeten zorgvuldig worden vermeden. Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie om zelfinjectie te voorkomen. Draag een beschermende uitrusting bestaande uit ondoordringbare handschoenen en een veiligheidsbril bij het hanteren van dit diergeneesmiddel. In geval van accidentele

zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiters of het etiket te worden getoond.

Ketoprofen kan aangeboren afwijkingen veroorzaken. Dit diergeneesmiddel mag niet worden toegediend door een vrouw die zwanger is.

Het diergeneesmiddel kan lichte irritaties veroorzaken aan de huid en ogen. Vermijd spetters op de huid en in de ogen. In het geval van een accidenteel contact met de huid of ogen, grondig spoelen met schoon water. Raadpleeg een arts indien de irritatie aanhoudt.

Handen wassen na gebruik.

OPMERKING VOOR DE ARTS

INJECTIE VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN IS IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.

Het cardiovasculaire systeem is het doelwit van de toxiciteit en deze toxiciteit kan te wijten zijn aan een blokkade van de calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen worden overwogen als blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotropisch effect met een daaropvolgende tachycardie en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en de arteriële polsdruk.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BETA-ADRENERGE ANTAGONISTEN ZOALS PROPRANOLOL TOE.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect te hebben op de inotrope status van het linkerventrikel en ook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Preklinische gegevens en een geïsoleerde klinische melding doen vermoeden dat een infuus van calciumchloride kan helpen om de door tilmicosine geïnduceerde veranderingen in de bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

Toediening van dobutamine moet ook worden overwogen vanwege het positieve inotrope effect, hoewel dat de tachycardie niet beïnvloedt.

Aangezien tilmicosine een aantal dagen in de weefsels aanwezig blijft, moet het cardiovasculaire systeem zorgvuldig worden bewaakt en ondersteunend worden behandeld.

Artsen die patiënten behandelen die aan dit middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) op: tel: 030 2748888.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Zeer vaak worden er plaatselijk zwellingen met een variabele grootte waargenomen op de injectieplaats. Subacute fibrineuze tot chronische fibreuze necrotiserende panniculitis met gemineraliseerde gebieden, vacuolen en oedeem alsook bijkomende granulomateuze reacties werden op microscopisch niveau waargenomen. Deze laesies verdwenen na een periode van 45 tot 57 dagen.

Net als bij alle NSAID's kan door hun remmende werking op de prostaglandinesynthese sprake zijn van gastrische of renale intolerantie bij sommige individuen.

Bij runderen trad de dood op na een eenmalige intraveneuze injectie met tilmicosine van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties met tilmicosine van 150 mg/kg lichaamsgewicht met een tussenpoos van 72 uur.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht of lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit diergeneesmiddel mag niet worden toegediend gelijktijdig/in combinatie met, of binnen 24 uur na toediening van andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) en glucocorticosteroiden. Een gelijktijdige toediening van diuretica, nefrotoxische middelen en anticoagulantia moet worden vermeden.

Ketoprofen kent een sterke binding aan plasma-eiwitten en kan andere medicijnen met een sterke eiwitbinding verdringen of er zelf door worden verdrongen, bijvoorbeeld anticoagulantia. Vanwege het feit dat ketoprofen de trombocytenaggregatie kan remmen en gastro-intestinale ulceratie kan veroorzaken, mag het niet worden gebruikt in combinatie met andere middelen die dezelfde bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Bij sommige diersoorten werden er interacties tussen macroliden en ionoforen waargenomen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Gebruik 10 mg tilmicosine en 3 mg ketoprofen per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel per 30 kg lichaamsgewicht) éénmalig.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

Wijze van toediening:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de injectiespuit. Laat de naald in de injectieflacon zitten. Laat, als een groep dieren moet worden behandeld, de naald in de injectieflacon zitten om de volgende doses op te zuigen. Zet het dier vast en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de injectieplaats, bij voorkeur in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onderaan in de huidplooi.

Injecteer niet meer dan 11 ml per injectieplaats.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Subcutane injectie van het diergeneesmiddel in een enkele dosis van 30 mg tilmicosine en 9 mg ketoprofen per kg lichaamsgewicht veroorzaakt lokale zwellingen en verwondingen van variabele

grootte op de plaats van injectie die tot necrose leiden. Deze laesies verdwijnen na een periode van 45 dagen tot 57 dagen.

De toediening van 3 keer de aanbevolen dosering van het diergeneesmiddel (30 mg tilmicosine en 9 mg ketoprofen per kg lichaamsgewicht) kan een verhoging veroorzaken van het gehalte aan creatinekinase (CPK).

4.11 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 93 dagen.

Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden, combinaties met andere middelen

ATCvet-code: QJ01FA99

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tilmicosine is een voornamelijk bactericide, semisynthetisch antibioticum van de macrolidengroep. Hun antibacteriële werking komt voort uit de remming van eiwitsynthese door de reversibele binding aan de 50S-eenheden van het ribosoom. Het heeft een bacteriostatische werking, maar in hoge concentraties kan het bactericide zijn. Tilmicosine is werkzaam tegen *Mannheimia haemolytica* die betrokken is bij luchtwegaandoeningen bij runderen.

Wetenschappelijk bewijs doet vermoeden dat macroliden synergetisch werken met het immuunsysteem van de gastheer. Macroliden lijken de bacteriëndodende werking van fagocyten te versterken.

Bacteriën kunnen een resistentie ontwikkelen tegen macroliden via drie basismechanismen: 1) Natuurlijke resistentie 2) Verworven resistentie 3) Horizontaal overdraagbare resistentie. Kruisresistentie tussen tilmicosine en andere macroliden en lincomycine is niet waargenomen.

Het CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) heeft de interpretatieve criteria voor tilmicosine ter bestrijding van *M. haemolytica* afkomstig van het rund en met name bij bovine respiratory disease vastgesteld als $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = gevoelig, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermediair gevoelig en $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistent.

Ketoprofen is een stof die behoort tot de groep van niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's). Ketoprofen heeft ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende eigenschappen. Nog niet alle aspecten van het werkingsmechanisme zijn bekend. De effecten worden deels verkregen door de remming van prostaglandine- en leukotriënsynthese, respectievelijk inwerkend op de cyclooxygenase en lipoxygenase. De vorming van bradykinine wordt ook geremd. Ketoprofen remt de trombocytanaggregatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van een enkele dosis werden de maximale piekplasmaconcentraties van tilmicosine bereikt tussen 40 minuten en 6 uur na de toediening. Een gemiddelde C_{max} van 455,97 ng/ml werd bereikt. Bij sommige dieren werd na toediening een tweede piek van tilmicosine in plasma bereikt, waarschijnlijk als gevolg van een enterohepatische recirculatie die reeds voor macroliden is beschreven. Een gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 41,62 uur werd gemeten. Een onderzoek naar de

farmacokinetica van de longen bevestigt dat tilmicosine snel en op grote schaal wordt verspreid in het lichaam van het dier en naar het longweefsel gaat, waardoor er een langdurige concentratie in het weefsel ontstaat. Zo wordt een C_{max} bereikt van 7199,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 2,46 dagen. Ongeveer 70% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden via de faeces en $\pm 20\%$ via de urine.

De maximale piekconcentraties van ketoprofen werden bereikt ongeveer 2,5 uur na de subcutane toediening. Een gemiddelde C_{max} van 1,03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ werd bereikt. Een tweede piek van ketoprofen in plasma werd ook waargenomen (tussen 3 en 6 uur na toediening). Een gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 16,85 uur werd gemeten. Ketoprofen kent een sterke eiwitbinding. De eliminatie geschiedde voornamelijk via de urine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol (E1519)
Fosforzuur, geconcentreerd
Butylhydroxytolueen (E321)
Propylgallaat (E310)
Propyleenglycol
Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Polypropyleen injectieflacons van 50 ml, 100 ml of 250 ml, afgesloten met een broombutyl rubber dop en een aluminium felscapsule.
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 50 ml, 100 ml of 250 ml.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

**7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 121381

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 6 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

14 juni 2024

**VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET
GEBRUIK**

KANALISATIE
UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

KARTONNEN DOOS van 50 ml, 100 ml en 250 ml EN ETIKETTEN VAN 100 ml en 250 ml

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml oplossing voor injectie
Tilmicosine/ Ketoprofen

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Tilmicosine.....300 mg
Ketoprofen.....90 mg

Hulpstoffen:

Benzylalcohol (E1519).....0,04 ml
Butylhydroxytolueen (E321).....0,05 mg
Propylgallaat (E310).....0,05 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml
250 ml

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund (kalveren \leq 330 kg)

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor éénmalig subcutaan gebruik.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:
Vlees en slachtafval: 93 dagen.
Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Accidentele injectie is gevaarlijk. Lees vóór gebruik de bijsluiter.

Veiligheidswaarschuwingen voor de toepasser:

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN
EN VOLG NAUWKEURIG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN**

- Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Transporteer nooit een met dit diergeneesmiddel gevulde injectiespuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk niet alleen als u dit diergeneesmiddel gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient **ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en de flacon of bijsluiter te worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

Opmerking voor de arts: Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP { maand/jaar }

Na aanbreken gebruiken voor ...

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaar de container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. -

UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 121381

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKETTEN VAN 50 ml

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml oplossing voor injectie
Tilmicosine/ Ketoprofen

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Tilmicosine.....300 mg/ml
Ketoprofen.....90 mg/ml

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

50 ml

4. TOEDIENINGSWEG

Voor éénmalig subcutaan gebruik.

5. WACHTTIJD(EN)

Wachttijden:

Vlees en slachtafval: 93 dagen.

Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

6. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Veiligheidswaarschuwingen voor de toepasser:

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN
EN VOLG NAUWKEURIG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN**

- Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Transporteer nooit een met dit diergeneesmiddel gevulde injectiespuit voorzien van een naald.
De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk niet alleen als u dit diergeneesmiddel gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient **ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en de flacon of bijsluiters te worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

Opmerking voor de arts: Lees vóór gebruik de bijsluiter.

7. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na aanbreken gebruiken voor ...

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen

9. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. – UDD

10. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 121381

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER
KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml oplossing voor injectie

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.

Gran Via Carles III, 98, 7^a

08028 Barcelona

Spanje

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

LABORATORIOS MAYMÓ, S.A.

Ferro, 9 – Pol. Ind. Can Pelegrí

08755 Castellbisbal (Barcelona)

Spanje

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml oplossing voor injectie

Tilmicosine en Ketoprofen

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Tilmicosine.....300 mg

Ketoprofen.....90 mg

Hulpstoffen:

Benzylalcohol (E1519).....0,04 ml

Butylhydroxytolueen (E321).....0,05 mg

Propylgallaat (E310).....0,05 mg

Bruingele oplossing.

4. INDICATIE(S)

Voor de therapeutische behandeling van ‘bovine respiratory disease’ (BRD, een ademhalingsziekte bij runderen) geassocieerd met koorts, veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* gevoelig voor tilmicosine.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet intraveneus toedienen.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan primaten, varkens, geiten en paarden.

Niet gebruiken bij dieren die lijden aan gastro-intestinale laesies, hemorrhagische diathese, bloeddyscrasie of een verminderde lever-, hart- of nierfunctie.

Gebruik geen andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) gelijktijdig of binnen 24 uur.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

Zeer vaak worden er plaatselijk zwellingen met een variabele grootte waargenomen op de injectieplaats. Subacute fibrineuze tot chronische fibreuse necrotiserende panniculitis met gemineraliseerde gebieden, vacuolen en oedeem alsook bijkomende granulomateuze reacties werden op microscopisch niveau waargenomen. Deze laesies verdwenen na een periode van 45 tot 57 dagen.

Net als bij alle NSAID's kan door hun remmende werking op de prostaglandinesynthese sprake zijn van gastrische of renale intolerantie bij sommige mensen.

Bij runderen trad de dood op na een eenmalige intraveneuze injectie met tilmicosine van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties met tilmicosine van 150 mg/kg lichaamsgewicht met een tussenpoos van 72 uur.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Rund (kalveren \leq 330 kg)

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK.

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Gebruik 10 mg tilmicosine en 3 mg ketoprofen per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel per 30 kg lichaamsgewicht) éénmalig.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

Wijze van toediening:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de injectiespuit. Laat de naald in de injectieflacon zitten. Laat, als een groep dieren moet worden behandeld, de naald in de injectieflacon zitten om de volgende doses op te zuigen. Zet het dier vast en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de injectieplaats, bij voorkeur in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onderaan in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 11 ml per injectieplaats.

10. WACHTTIJD(EN)

Vlees en slachtafval: 93 dagen.

Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Bewaar de container in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket of de doos na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Geen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Bij gebruik van dit diergeneesmiddel dient rekening te worden gehouden met het officiële, nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk dient het diergeneesmiddel uitsluitend te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstesten. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tilmicosine verhogen en de effectiviteit van de behandeling met andere macrolide antimicrobiële middelen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

De aangegeven dosering en duur van de behandeling niet overschrijden.

Vermijd het gebruik bij gedehydrateerde, hypovolemische of hypotensieve dieren vanwege het potentiële risico van een toename van de renale toxiciteit.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Veiligheidswaarschuwingen voor de toepasser:

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN
EN VOLG NAUWKEURIG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN**

- Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Transporteer nooit een met dit diergeneesmiddel gevulde injectiespuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk niet alleen als u dit diergeneesmiddel gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient **ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en de flacon of bijsluiters te worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

Aanvullende veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tilmicosine of ketoprofen en voor niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of voor benzylalcohol moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Tilmicosine kan ernstige bijwerkingen veroorzaken aan het hart en kan mogelijk dodelijk zijn. Ketoprofen kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken. Accidentele zelfinjectie en contact met de huid moeten zorgvuldig worden vermeden. Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie om zelfinjectie te voorkomen. Draag een beschermende uitrusting bestaande uit ondoordringbare handschoenen en een veiligheidsbril bij het hanteren van dit diergeneesmiddel. In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiters of het etiket worden getoond.

Ketoprofen kan aangeboren afwijkingen veroorzaken. Dit diergeneesmiddel mag niet worden toegediend door een vrouw die zwanger is.

Het diergeneesmiddel kan lichte irritaties veroorzaken aan de huid en ogen. Vermijd spetters op de huid en in de ogen. In het geval van een accidenteel contact met de huid of ogen, grondig spoelen met schoon water. Raadpleeg een arts indien de irritatie aanhoudt.

Handen wassen na gebruik.

OPMERKING VOOR DE ARTS

INJECTIE VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN IS IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.

Het cardiovasculaire systeem is het doelwit van de toxiciteit en deze toxiciteit kan te wijten zijn aan een blokkade van de calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen worden overwogen als blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotropoep effect met een daaropvolgende tachycardie en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en de arteriële polsdruk.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BETA-ADRENERGE ANTAGONISTEN ZOALS PROPRANOLOL TOE.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect te hebben op de inotrope status van het linkerventrikel en ook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Preklinische gegevens en een geïsoleerde klinische melding doen vermoeden dat een infuus van calciumchloride kan helpen om de door tilmicosine geïnduceerde veranderingen in de bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

Toediening van dobutamine moet ook worden overwogen vanwege het positieve inotrope effect, hoewel dat de tachycardie niet beïnvloedt.

Aangezien tilmicosine een aantal dagen in de weefsels aanwezig blijft, moet het cardiovasculaire systeem zorgvuldig worden bewaakt en ondersteunend worden behandeld.

Artsen die patiënten behandelen die aan dit middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) op: tel: 030 2748888.

Dracht en lactatie:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht of lactatie.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Dit diergeneesmiddel mag niet worden toegediend gelijktijdig/in combinatie met, of binnen 24 uur na toediening van andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) en glucocorticosteroiden. Een gelijktijdige toediening van diuretica, nefrotoxische middelen en anticoagulantia moet worden vermeden.

Ketoprofen kent een sterke binding aan plasma-eiwitten en kan andere medicijnen met een sterke eiwitbinding verdringen of er zelf door worden verdrongen, bijvoorbeeld anticoagulantia. Vanwege het feit dat ketoprofen de trombocytenuitstrooming kan remmen en gastro-intestinale ulceratie kan veroorzaken, mag het niet worden gebruikt in combinatie met andere middelen die dezelfde bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Bij sommige diersoorten werden er interacties tussen macroliden en ionoforen waargenomen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Subcutane injectie van het diergeneesmiddel in een enkele dosis van 30 mg tilmicosine en 9 mg ketoprofen per kg lichaamsgewicht veroorzaakt lokale zwellingen en verwondingen van variabele grootte op de plaats van injectie die tot necrose leiden. Deze laesies verdwijnen na een periode van 45 dagen tot 57 dagen.

De toediening van 3 keer de aanbevolen dosering van het diergeneesmiddel (30 mg tilmicosine en 9 mg ketoprofen per kg lichaamsgewicht) kan een verhoging veroorzaken van het gehalte aan creatinekinase (CPK).

Onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

14 juni 2024

15. OVERIGE INFORMATIE

REG NL 121381

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 50 ml, 100 ml of 250 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

KANALISATIE

UDD