

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient :

Substances actives:

Tilmicosine.....300 mg
Kétoprofène.....90 mg

Excipients:

Alcool benzylique (E1519).....0,04 ml
Hydroxytoluène butylé (E-321).....0,05 mg
Gallate de propyle (E-310).....0,05 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution brun-jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins (veaux \leq 330 kg)

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Pour le traitement thérapeutique des affections respiratoires bovines (BRD) associées à une pyrexie et dues à *Mannheimia haemolytica* sensible à la tilmicosine.

4.3 Contre-indications

Ne pas administrer par voie intraveineuse.
Ne pas administrer par voie intramusculaire.
Ne pas administrer aux primates, aux porcs, aux chèvres et aux chevaux.
Ne pas utiliser chez des animaux souffrant de lésions gastro-intestinales, de coagulopathie, de dyscrasie sanguine, d'insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale.
Ne pas utiliser d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en concomitance ou dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Les politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales doivent être prises en compte lors de l'utilisation de ce médicament vétérinaire.

Dans la mesure du possible, l'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être conditionnée par des tests de sensibilité.

Une utilisation du produit ne respectant pas les instructions fournies dans le RCP peut accroître la prévalence de bactéries résistantes à la tilmicosine et réduire l'efficacité du traitement par d'autres antimicrobiens macrolides en raison du potentiel de résistance croisée.

Ne pas dépasser la dose indiquée ou la durée du traitement.

Utiliser le produit avec prudence chez des animaux déshydratés, hypovolémiques ou hypotensifs, car il existe un risque potentiel de toxicité rénale accrue.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Mises en garde de sécurité à l'attention de l'utilisateur :

**L'INJECTION DE TILMICOSINE PEUT S'AVÉRER FATALE CHEZ L'HOMME –
AGIR AVEC UNE EXTRÊME PRÉCAUTION AFIN D'ÉVITER TOUTE AUTO-
INJECTION ACCIDENTELLE ET SUIVRE PRÉCISÉMENT LES INSTRUCTIONS
D'ADMINISTRATION ET LES CONSEILS CI-DESSOUS**

- Ce médicament vétérinaire doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de ce médicament vétérinaire avec l'aiguille attachée. L'aiguille doit être adaptée sur la seringue uniquement lors du remplissage de celle-ci ou lors de l'injection. En toute autre circonstance, la seringue et l'aiguille doivent être conservées séparément.
- Ne pas utiliser de dispositif d'injection automatique.
- S'assurer que les animaux sont correctement immobilisés, y compris ceux se trouvant à proximité.
- Ne pas travailler seul lorsque ce médicament vétérinaire est utilisé.
- En cas d'auto-injection DEMANDEZ IMMÉDIATEMENT CONSEIL A UN MÉDECIN et montrez-lui le flacon ou la notice produit. Appliquer une compresse froide (pas de glace) sur le site d'injection.

Mises en garde de sécurité supplémentaires à l'attention de l'utilisateur

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la tilmicosine ou au kétoprofène, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'alcool benzylique doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

La tilmicosine peut provoquer des effets graves sur le cœur, associés à des décès. Le kétoprofène peut provoquer une somnolence et des étourdissements. Veiller à éviter toute auto-injection accidentelle ou toute exposition cutanée. Pour éviter l'auto-injection, ne pas utiliser de dispositif d'injection automatique. Un équipement de protection individuelle comprenant des gants imperméables et des lunettes de protection doit être porté lors de la manipulation du médicament vétérinaire. En cas d'injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Le kétoprofène peut provoquer des malformations congénitales. Le médicament vétérinaire ne doit pas être administré par des femmes enceintes.

Le produit est légèrement irritant pour la peau et les yeux. Éviter les éclaboussures sur la peau et les yeux. En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau propre. Si l'irritation persiste, demander conseil à un médecin.

Se laver les mains après utilisation.

NOTE À L'ATTENTION DU MÉDECIN**L'INJECTION DE TILMICOSINE CHEZ L'HOMME A ÉTÉ ASSOCIÉE À DES DÉCÈS.**

Le système cardiovasculaire est la cible de la toxicité, laquelle peut résulter du blocage des canaux calciques. Il ne faut envisager l'administration intraveineuse de chlorure de calcium que si l'exposition à la tilmicosine est confirmée.

Dans des études chez le chien, la tilmicosine a induit un effet inotrope négatif avec tachycardie consécutive et une réduction de la tension artérielle systémique et de la tension artérielle différentielle.

NE PAS ADMINISTRER D'ADRÉNALINE OU D'ANTAGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES TELS QUE LE PROPRANOLOL.

Chez le porc, la mortalité induite par la tilmicosine est potentialisée par l'adrénaline.

Chez le chien, un traitement avec du chlorure de calcium par voie intraveineuse a montré un effet positif sur l'état inotrope du ventricule gauche et certaines améliorations de la tension vasculaire et de la tachycardie.

Des données précliniques et un rapport clinique isolé suggèrent que la perfusion de chlorure de calcium peut permettre d'inverser les changements de tension artérielle et de rythme cardiaque induits par la tilmicosine chez l'homme.

L'administration de dobutamine devrait également être envisagée en raison de ses effets inotropes positifs, bien qu'elle n'ait pas d'influence sur la tachycardie.

Comme la tilmicosine persiste pendant plusieurs jours dans les tissus, le système cardiovasculaire doit être étroitement surveillé et un traitement de soutien administré.

Il est recommandé aux médecins traitant des patients exposés à ce produit de discuter de la prise en charge clinique avec le centre antipoison belge au : 070/245 245

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des tuméfactions locales de taille variable au site d'injection sont très fréquemment observées. Des panniculites, de fibrineuses subaiguës à nécrotiques fibreuses chroniques, associées à des lésions minéralisées, des vacuoles et des œdèmes, voire des réactions granulomateuses, ont été observées à l'échelle microscopique. Ces lésions se résorbent après une période allant de 45 à 57 jours.

Comme avec tous les AINS, en raison de leur action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines, il existe un risque chez certains individus d'intolérance gastrique ou rénale.

Des décès ont été observés chez des bovins après une seule administration intraveineuse de 5 mg de tilmicosine/kg de poids corporel, et après une injection sous-cutanée de 150 mg de tilmicosine/kg de poids corporel à des intervalles de 72 heures.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Le médicament vétérinaire ne doit pas être administré en association ou combinaison avec, ou dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration d'autres AINS et glucocorticoïdes. L'administration concomitante de diurétiques, de médicaments néphrotoxiques et anticoagulants doit être évitée.

Le kétoprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, et peut se déplacer ou être déplacé par d'autres médicaments se liant fortement aux protéines, tels que les anticoagulants. Le kétoprofène pouvant inhiber l'agrégation plaquettaire et provoquer une ulcération gastro-intestinale, il ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments présentant un profil semblable de réactions indésirables au médicament.

Des interactions entre les macrolides et les ionophores peuvent être observées chez certaines espèces.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Administrer 10 mg de tilmicosine et 3 mg de kétoprofène par kg de poids corporel (correspondant à 1 ml du médicament vétérinaire pour 30 kg de poids corporel) en une seule fois.

Pour assurer une posologie correcte, le poids corporel doit être déterminé le plus précisément possible afin d'éviter un sous-dosage.

Mode d'administration :

Prélever la dose requise du flacon et retirer la seringue de l'aiguille, en laissant l'aiguille dans le flacon. Lorsqu'il faut traiter un groupe d'animaux, laisser l'aiguille dans le flacon pour prélever les doses suivantes. Immobiliser l'animal et insérer une aiguille distincte par voie sous-cutanée au niveau du site d'injection, de préférence dans un pli de peau au niveau de la cage thoracique, derrière l'épaule. Adapter la seringue à l'aiguille et injecter à la base du pli de peau.

Ne pas injecter plus de 11 ml par site d'injection.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Une injection sous-cutanée du médicament vétérinaire à une dose unique de 30 mg de tilmicosine et 9 mg de kétoprofène/kg de poids corporel entraîne des tuméfactions et des lésions locales de taille variable au site d'injection, évoluant vers la nécrose. Ces lésions se résorbent après une période allant de 45 à 57 jours.

L'administration de 3 fois la dose recommandée du médicament vétérinaire (30 mg de tilmicosine et 9 mg de kétoprofène par kg de poids corporel) peut provoquer une élévation des taux de CPK.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats : 93 jours

Lait : Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Antibactériens à usage systémique, macrolides, associations avec d'autres substances

Code ATCvet : QJ01FA99

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La tilmicosine est un antibiotique semi-synthétique essentiellement bactéricide appartenant au groupe des macrolides. Son action antibactérienne est produite par une inhibition de la synthèse des protéines en se liant de manière réversible aux sous-unités 50S du ribosome. Son action est bactériostatique, mais à des concentrations élevées elle peut être bactéricide. La tilmicosine est active contre *Mannheimia haemolytica*, qui joue un rôle dans les affections respiratoires chez le bétail.

Les données scientifiques suggèrent que les macrolides agissent en synergie avec le système immunitaire de l'hôte. Les macrolides semblent potentialiser l'activité bactéricide des phagocytes.

Une résistance croisée entre la tilmicosine et d'autres macrolides et la lincomycine a été observée.

Les bactéries peuvent développer une résistance aux macrolides via trois mécanismes basiques :
1) Résistance naturelle, 2) Résistance acquise ou 3) Résistance due à un transfert horizontal.

Le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a établi comme suit les critères d'interprétation de l'activité de la tilmicosine contre *M. haemolytica* d'origine bovine, spécifiquement pour les maladies respiratoires bovines : $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = sensible, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermédiaire et $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = résistant.

Le kétoprofène est une substance appartenant au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Le kétoprofène présente des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Les aspects de son mode d'action ne sont pas tous connus. Les effets sont partiellement obtenus par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes par le kétoprofène, agissant sur la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase, respectivement. La formation de la bradykinine est également inhibée. Le kétoprofène inhibe l'agrégation des thrombocytes.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Après une administration sous-cutanée unique, les concentrations plasmatiques maximales de la tilmicosine ont été obtenues entre 40 minutes et 6 heures après l'administration. Une valeur C_{max} moyenne de 455,97 ng/ml a été obtenue. Un deuxième pic de concentration plasmatique de la tilmicosine a été observé chez certains animaux après l'administration, probablement dû à une recirculation entérohépatique ayant été décrite pour les macrolides. Une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne de 41,62 heures a été obtenue. Une étude pharmacocinétique pulmonaire confirme que la tilmicosine est rapidement et amplement distribuée dans l'organisme de l'animal, qu'elle se lie aux tissus pulmonaires avec une concentration à long terme dans ces tissus, avec une C_{max} de 7 199,7 $\mu\text{g/kg}$ et une demi-vie ($t_{1/2}$) de 2,46 jours. Environ 70 % de la dose administrée est excrétée par les fèces et ± 20 % via l'urine.

Les concentrations maximales de kétoprofène sont atteintes environ 2,5 h après l'administration sous-cutanée. Une valeur C_{max} moyenne de 1,03 $\mu\text{g/ml}$ a été obtenue. Un deuxième pic de concentration plasmatique du kétoprofène a également été obtenu (entre 3 et 6 heures après l'administration). Une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne de 16,85 heures a été observée. Le kétoprofène se lie fortement aux protéines. L'élimination s'effectue principalement via l'urine.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique (E1519)
Acide phosphorique, concentré
Hydroxytoluène butylé (E-321)
Gallate de propyle (E-310)
Propylène glycol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 2 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le récipient dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons de 50 ml, 100 ml et 250 ml en polypropylène obturés avec des bouchons en caoutchouc bromobutyle et scellés par des capsules en aluminium.

Boîte en carton contenant un flacon de 50 ml ou 100 ml ou 250 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.

Les Corts, 23

08028 BARCELONA

ESPAGNE

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V538862

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05/02/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/09/2020

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

À usage vétérinaire.

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

Administration seulement par un vétérinaire.