

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 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 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 Belgisch antigifcentrum op: tel: 070/245 245.

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 glucocorticosteroïden. 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.

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 cyclo-oxygenase en lipoxygenase. De vorming van bradykinine wordt ook geremd. Ketoprofen remt de trombocytenuitstrooming.

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 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ 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.

Les Corts, 23

08028 - Barcelona

Spanje

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

BE-V538862

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 05/02/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/09/2020

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

KANALISATIE

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Op diergeneeskundig voorschrift.

Toediening alleen door een dierenarts.