

## **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

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:**

Jeder Milliliter enthält:

#### **Wirkstoffe:**

Tilmicosin .....300 mg  
Ketoprofen.....90 mg

#### **Sonstige Bestandteile:**

Benzylalkohol (E1519) .....0,04 ml  
Butylhydroxytoluol (E321) .....0,05 mg  
Propylgallat (E310).....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):**

Rind (Kälber  $\leq$  330 kg)

#### **4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):**

Zur therapeutischen Behandlung boviner respiratorischer Erkrankungen (BRD) in Verbindung mit Fieber, hervorgerufen durch Tilmicosin-empfindliche *Mannheimia haemolytica*.

#### **4.3 Gegenanzeigen:**

Nicht intravenös verabreichen.  
Nicht intramuskulär verabreichen.  
Nicht Primaten, Schweinen, Ziegen und Pferden verabreichen.  
Nicht anwenden bei Tieren, die an Magen-Darm-Läsionen, hämorrhagischer Diathese, Blutdyskrasie, gestörter Leber-, Herz- oder Nierenfunktion leiden.  
Wenden Sie keine anderen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamente (NSAIDs) gleichzeitig oder innerhalb von 24 Stunden an.  
Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem 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 Anwendung dieses Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Regelungen zum Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen. Dieses Tierarzneimittel sollte nach Möglichkeit nur auf der Grundlage von Empfindlichkeitsprüfungen angewendet werden.

Eine von der Vorgaben der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Tilmicosin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit von Behandlungen mit anderen Makroliden infolge möglicher Kreuzresistenzen vermindern.

Die angegebene Dosis oder Dauer der Behandlung darf nicht überschritten werden.

Verwenden Sie es mit Vorsicht bei dehydrierten, hypovolämischen oder hypotensiven Tieren, 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 Kanüle bei sich. Die Kanüle sollte nur auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt oder die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Kanüle immer getrennt voneinander auf.
- Verwenden Sie keine automatischen Injektionsgeräte.
- Vergewissern Sie sich, dass die Tiere, auch die in der näheren Umgebung, gut fixiert sind.
- Arbeiten Sie bei der Anwendung dieses Tierarzneimittels nicht allein.
- Bei Selbstinjektion IST SOFORT MEDIZINISCHE HILFE ZU SUCHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage mitzunehmen. Legen Sie eine Kältepackung auf die Injektionsstelle (keine direkte Anwendung von Eis).

#### Weitere Sicherheitswarnungen

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tilmicosin oder Ketoprofen, gegenüber nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) oder Benzylalkohol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Tilmicosin kann schwere Auswirkungen auf das Herz 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 Injektionsgeräte. Bei der Handhabung mit dem Tierarzneimittel sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus undurchlässigen Handschuhen und Schutzbrille tragen. Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Ketoprofen kann angeborene Fehlbildungen verursachen. Das Tierarzneimittel sollte nicht von schwangeren Frauen verabreicht werden. Das Tierarzneimittel ist leicht reizend für Haut und Auge. 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 Gebrauch 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 Calciumkanalblockade zurückzuführen sein. Die intravenöse Verabreichung 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 linksventrikulären inotropen 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 könnte, Tilmicosin-induzierte Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim Menschen rückgängig zu machen.

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

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

Ärzte, die Patienten behandeln, die diesem Wirkstoff ausgesetzt waren, sollten die klinische Behandlung mit der nationalen Giftinformationszentrale besprechen. Telefon: 030 / 19240 (Giftnotruf der Charité Universitätsmedizin Berlin)

#### 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 bilden sich innerhalb eines Zeitraumes von 45 bis 57 Tagen zurück.

Wie bei allen NSAIDs kann durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese bei bestimmten Individuen eine Magen- oder Nierenunverträglichkeit möglich sein.

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).

-

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) oder an den Zulassungsinhaber zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage. Meldebögen und Kontaktdaten des BVL sind auf der Internetseite <https://www.vet-uaw.de/> zu finden oder können per E-Mail ([uaw@bvl.bund.de](mailto:uaw@bvl.bund.de)) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung auf der oben genannten Internetseite.

#### 4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

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

Nur nach 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 deren Verabreichung angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von

Diuretika, nephrotoxischen und antikoagulativen Wirkstoffen sollte vermieden werden.

Ketoprofen ist stark an Plasmaproteine gebunden und kann andere stark an Proteine gebundene Wirkstoffe, wie z.B. Antikoagulantien, verdrängen oder durch diese verdrängt werden. Da Ketoprofen die Thrombozytenaggregation hemmen und Magen-Darm-Geschwüre verursachen kann, sollte es nicht zusammen mit anderen Tierarzneimitteln mit gleichem Nebenwirkungsprofil angewendet werden.

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.

Das Körpergewicht der Tiere sollte möglichst genau bestimmt werden, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen und eine Unterdosierung zu vermeiden.

##### Art der Verabreichung:

Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und entfernen Sie die Spritze von der Kanüle, wobei die Kanüle in der Durchstechflasche verbleibt. Wenn eine Gruppe von Tieren behandelt werden muss, lassen Sie die Kanüle in der Durchstechflasche, um die nachfolgenden Dosen zu entnehmen. Halten Sie das Tier fest und führen Sie eine separate Kanüle subkutan in die Injektionsstelle ein, vorzugsweise in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter. Befestigen Sie die Spritze an der Kanüle und injizieren Sie in den Ansatz der 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 können. Diese Läsionen bilden sich innerhalb eines Zeitraumes von 45 bis 57 Tagen zurück.

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

#### 4.11 Wartezeit(en):

Essbare Gewebe: 93 Tage

Milch: Nicht bei Tieren anwenden, 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 hervorgerufen. Es hat eine bakteriostatische Wirkung, kann aber in hohen Konzentrationen bakterizid sein. Tilmicosin ist wirksam gegen *Mannheimia haemolytica*, die an Atemwegserkrankungen beim Rind beteiligt sind.

Wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Makrolide synergistisch mit dem Immunsystem des Wirtes zusammenwirken. Makrolide scheinen die bakterientötende Aktivität von Phagozyten zu steigern.

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

Zwischen Tilmicosin und anderen Makroliden und Lincomycin wurde eine Kreuzresistenz beobachtet.

Das Institut für Klinische- und Laborstandards (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) hat die Interpretationskriterien für Tilmicosin gegenüber *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 Antiphlogistika (NSAIDs). Ketoprofen hat entzündungshemmende, schmerzstillende und fiebersenkende Eigenschaften. Nicht alle Aspekte seines Wirkungsmechanismus sind bekannt. Teilweise wird die Wirkung durch Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese durch Ketoprofen erzielt, das entsprechend auf die Cyclooxygenase bzw. Lipoxygenase wirkt. Die Bildung von Bradykinin wird ebenfalls gehemmt. Ketoprofen hemmt die Thrombozytenaggregation.

### 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung wurden maximale Tilmicosin-Plasmakonzentrationen zwischen 40 Minuten und 6 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Es wurde ein durchschnittlicher  $C_{\text{max}}$ -Wert von  $455,97 \text{ ng/ml}$  ermittelt. Bei einigen Tieren konnte nach der Verabreichung ein zweiter Plasmapeak für Tilmicosin beobachtet, wahrscheinlich aufgrund einer enterohepatischen Rezirkulation, die bereits für Makrolide beschrieben wurde. Eine mittlere Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 41,62 Stunden wurde erreicht. Eine Pharmakokinetikstudie der Lunge bestätigt, dass sich Tilmicosin schnell und umfassend im tierischen Körper verteilt, an das

Lungengewebe gebunden wird und mit einem  $C_{\max}$ -Wert von 7199,7  $\mu\text{g/kg}$  und einer Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 2,46 Tagen eine lang anhaltende Gewebkonzentration erreicht wird. Etwa 70% der verabreichten Dosis werden über den Kot und  $\pm 20\%$  über den Urin ausgeschieden.

Für Ketoprofen wurden nach subkutaner Verabreichung maximale Konzentrationen nach ca. 2,5 Stunden erreicht mit einem durchschnittlichen  $C_{\max}$ -Wert von 1,03  $\mu\text{g/ml}$ . Ein zweiter Ketoprofen-Plasmapeak wurde ebenfalls beobachtet (zwischen 3 und 6 Stunden nach Verabreichung). Als mittlere Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) wurden 16,85 Stunden ermittelt. Ketoprofen ist stark an Proteine gebunden. Die Eliminierung erfolgt hauptsächlich über den Urin.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:**

Benzylalkohol (E1519)  
Phosphorsäure, konzentriert  
Butylhydroxytoluol (E321)  
Propylgallat (E310)  
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, 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 aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

**7. Zulassungsinhaber:**

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.  
Gran Via Carles III, 98, 7<sup>a</sup>  
08028 BARCELONA  
SPANIEN

**8. Zulassungsnummer:**

402457.00.00

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

(DD/MM/JJJJ)

**10. Stand der Information**

...

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

Nicht zutreffend.

**12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig