

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Hymatil 300 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tilmikozin 300 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
propilenglikol	250 mg
fosforjeva(V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)	
voda za injekcije	

Bistra, rumenkasta do rjavorumenkasta raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Govedo in ovce.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Govedo:

Zdravljenje goveje respiratorne bolezni, povezane z bakterijama *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje interdigitalne nekrobaciloze.

Ovce:

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.
Zdravljenje pododermatitisa, ki ga povzročata bakteriji *Dichelobacter nodosus* in *Fusobacterium necrophorum*.

Zdravljenje akutnega mastitisa pri ovcah, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite intravensko.

Ne uporabite intramuskularno.

Ne uporabite pri jagnjetih, ki tehtajo manj kot 15 kg.

Ne uporabite pri primatih.

Ne uporabite pri prašičih.

Ne uporabite pri konjih in oslih.

Ne uporabite pri kozah.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

3.4 Posebna opozorila

Ovce

Klinična preskušanja niso dokazala bakteriološke ozdravitve pri ovcah z akutnim mastitisom, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

Ne uporabite pri jagnjetih, ki tehtajo manj kot 15 kg, saj obstaja tveganje za toksičnost zaradi prevelikega odmerjanja.

Da bi se izognili prevelikemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso jagnjet.

Uporaba 2 ml ali manjše injekcijske brizge bo olajšala natančno odmerjanje.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Da bi se izognili samo-injiciranju, ne uporabljajte avtomatske injekcijske brizge.

Kadar je mogoče, naj uporaba zdravila temelji na testiranju občutljivosti bakterij.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Namenjeno uporabniku:

PRI LJUDEH LAHKO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVZROČI SMRT – BODITE IZJEMNO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMO-INJICIRANJE, TER DOSLEDNO UPOŠTEVAJTE NAVODILA ZA UPORABO IN SPODNJE SMERNICE.

- To zdravilo sme dajati samo veterinar.
- Brizge, napolnjene s Hymatilom, nikoli ne nosite s pritrjeno iglo. Iglo pritrdite na brizgo samo, ko brizgo polnite ali injicirate zdravilo. Brizgo in iglo hranite ves čas ločeni drugo od druge.
- Ne uporabljajte avtomatske injekcijske brizge.
- Poskrbite za to, da so živali, vključno z živalmi v neposredni bližini, ustrezno omejene.
- Med uporabo Hymatila ne delajte sami.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se TAKOJ POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM in s seboj odnesite vialo ali navodila za uporabo. Na mesto injiciranja položite hladen obkladek (ne neposredno ledu).

Dodatna varnostna opozorila za uporabnika:

- Preprečite stik s kožo in očmi. Morebitne brizge na kožo ali v oči takoj sperite z vodo.
- Stika s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

NAMENJENO ZDRAVNIKU

PRI LJUDEH JE BILO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVEZANO S SMRTNIMI PRIMERI

Cilj toksičnosti je kardiovaskularni sistem, vzrok zanjo je lahko zapora kalcijevih kanalov. O intravenskem dajanju kalcijevega klorida je treba razmišljati le, če je bila izpostavljenost tilmikozinu pozitivno potrjena.

Pri testiranjih na psih je tilmikozin povzročil negativni inotropni učinek s posledično tahikardijo ter znižanjem sistemskega krvnega tlaka in pulznega tlaka v arterijah.

NE UPORABLJAJTE ADRENALINA ALI BETA-ADRENERGIČNIH ANTAGONISTOV, KOT JE PROPRANOLOL.

Pri prašičih je adrenalin povečal s tilmikozinom inducirano smrtnost.

Pri psih je intravensko dajanje kalcijevega klorida imelo pozitiven inotropni učinek na levi ventrikel ter izboljšanje žilnega krvnega tlaka in tahikardije.

Predklinični podatki in eno klinično poročilo nakazujejo, da infuzija kalcijevega klorida lahko pri ljudeh pomaga nevtralizirati spremembe v krvnem tlaku in frekvenci srca zaradi tilmikozina.

Premisliti je treba tudi o dajanju dobutamina, ker ima pozitivne inotropne učinke, čeprav nima vpliva na tahikardijo.
Ker tilmikozin ostane v tkivih več dni, je treba skrbno spremljati kardiovaskularni sistem in zagotoviti podporno zdravljenje.
Zdravnikom, ki zdravijo bolnike, izpostavljene tej učinkovini, svetujemo, da se glede kliničnega poteka zdravljenja posvetujejo s Centrom za zastrupitve: 01 522 86 19.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Govedo in ovce:

Redki (1 do 10 živali / 10.000 zdravljenih živali):	Nezmožnost vstajanja (vključno z opotekanjem) Nekoordiniranost, konvulzije
Nedoločena pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	Oteklina na mestu dajanja ¹ Pogin ²

¹ Mehka in razpršena. Izgine v petih do osmih dneh.

² Pogin goveda so opazili po enkratnem intravenskem dajanju odmerka 5 mg/kg telesne mase in po subkutanem dajanju odmera 150 mg/kg telesne mase v 72-urnih presledkih. Pri ovcah je nastopil pogin po enkratnem intravenskem dajanju odmerka 7,5 mg/kg telesne mase.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavništvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte tudi navodila za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost:

Varnost zdravila v obdobju brejosti ni bila ugotovljena.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri nekaterih živalskih vrstah so opazili interakcije med makrolidi in ionofori.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Samo za subkutano uporabo

Dajte 10 mg tilmikozina na kg telesne mase (kar je enako 1 ml zdravila na 30 kg telesne mase).

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali.

Govedo:

Način dajanja:

Iz viala izvlecite potreben odmerek in odstranite iglo z injekcijske brizge, iglo pa pustite v viali. Če zdravite skupino živali, pustite iglo v viali, da lahko izvlečete naslednje odmerke. Žival omejite in novo iglo vstavite subkutano na mesto dajanja, najbolje v kožno gubo nad rebri za plečatom. Na iglo

pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte zdravilo v spodnji del kožne gube. Na eno mesto dajanja ne injicirajte več kot 20 ml zdravila.

Ovce:

Način dajanja:

Uporaba 2 ml ali manjše injekcijske brizge izboljša natančnost odmerjanja.

Iz vialo izvlecite potreben odmerek in odstranite iglo z injekcijske brizge, iglo pa pustite v viali. Žival omejite in novo iglo vstavite subkutano na mesto dajanja, najbolje v kožno gubo nad rebri za plečatom. Na iglo pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte zdravilo v spodnji del kožne gube. Na eno mesto dajanja ne injicirajte več kot 2 ml zdravila.

Če v 48 urah ni opaziti izboljšanja, je treba preveriti diagnozo.

Preprečite kontaminacijo vialo. Vialo pregledajte in se prepričajte, da v njej ni tujkov in/ali da ni spremembe v videzu vsebine. Če opazite kar koli od navedenega, vialo zavrzite.

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Pri govedu subkutano dajanje odmerkov 10, 30 in 50 mg/kg telesne mase, danih trikrat v 72-urnih presledkih, ni povzročilo pogina. Kot pričakovano, se je na mestu dajanja pojavil edem. Edina poškodba, ki je bila opažena pri obdukciji, je bila nekroza miokarda v skupini, ki je prejela odmerek 50 mg/kg telesne mase.

Odmerki 150 mg/kg telesne mase, dani subkutano z 72-urnimi presledki, so povzročili pogin. Opazili so edem na mestu dajanja, edina poškodba, ki je bila opažena pri obdukciji pa je bila blaga nekroza miokarda. Drugi opaženi simptomi so bili: težave pri premikanju, zmanjšan apetit in tahikardija.

Pri ovcah lahko enkratno dajanje (v odmerku približno 30 mg/kg telesne mase) povzroči rahlo povečanje frekvence dihanja. Večji odmerki (150 mg/kg telesne mase) so povzročili ataksijo, letargijo in nezmožnost dvigovanja glave.

Pogin se je pojavila pri govedu pojavil po enkratnem intravenskem dajanju odmerka 5 mg/kg telesne mase, pri ovcah pa po enkratnem intravenskem dajanju odmerka 7,5 mg/kg telesne mase.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Zdravilo lahko daje le veterinar.

3.12 Karenca

Govedo:

Meso in organi: 70 dni.

Mleko: 36 dni.

Če se zdravilo uporablja pri kravah v obdobju presušitve ali brejih telicah za proizvodnjo mleka (skladno z zgornjim poglavjem 3.7), se mleko ne sme uporabljati za prehrano ljudi do 36 dni po telitvi.

Ovce:

Meso in organi: 42 dni.

Mleko: 18 dni.

Če se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporablja pri ovcah v obdobju presušitve ali brejih ovcah za proizvodnjo mleka (skladno z zgornjim poglavjem 3.7), se mleko ne sme uporabljati za prehrano ljudi do 18 dni po jagnjitvi.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet:

QJ01FA91

4.2 Farmakodinamika

Tilmikozin je večinoma baktericidni polsintetični antibiotik iz skupine makrolidov. Menijo, da učinkuje na sintezo beljakovin. Deluje bakteriostatično, vendar je lahko pri visokih koncentracijah baktericiden. Antibakterijsko deluje predvsem proti grampozitivnim mikroorganizmom in proti nekaterim gramnegativnim mikroorganizmom ter mikoplazmi govejega in ovčjega izvora. Njegovo delovanje so dokazali predvsem proti naslednjim mikroorganizmom:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* ter *Mycoplasma* govejega in ovčjega izvora.

Minimalna inhibicijska koncentracija, izmerjena pri nedavno (2009–2012) izoliranih evropskih sevih s terena, izoliranih pri goveji respiratorni bolezni:

Bacteria spp	MIC (µg/ml) razpon	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Inštitut za klinične in laboratorijske standarde (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) je določil interpretativna merila za tilmikozin proti bakteriji *M. haemolytica* govejega izvora, še zlasti za govejo respiratorno bolezen, in sicer ≤ 8 µg/ml = dovzetno (susceptibilno), 16 µg/ml = srednje in ≥ 32 µg/ml = rezistentno. Inštitut CLSI še ni podal interpretativnih meril za *P. multocida* govejega izvora, določil pa je interpretativna merila za *P. multocida* prašičjega izvora, predvsem pri prašičji respiratorni bolezni, in sicer ≤ 16 µg/ml = dovzetno (susceptibilno) in ≥ 32 µg/ml = rezistentno.

Znanstveni dokazi kažejo, da makrolidi delujejo sinergistično z imunskim sistemom gostitelja. Videti je, da makrolidi okrepijo fagocitno pobijanje bakterij.

Po peroralnem ali parenteralnem dajanju tilmikozina je glavni organ toksičnosti srce. Primarni učinki na srce so povečan srčni utrip (tahikardija) in zmanjšana kontraktlnost (negativna inotropija).

Kardiovaskularna toksičnost je lahko posledica blokade kalcijevih kanalčkov.

Pri psih je zdravljenje s CaCl₂ po uporabi tilmikozina pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter spremembe žilnega krvnega tlaka in frekvence srčnega utripa.

Dobutamin je delno kompenziral negativne inotropne učinke, ki jih je tilmikozin povzročil pri psih.

Antagonisti beta-adrenergičnih receptorjev, kot je propranolol, so poslabšali negativno inotropijo zaradi tilmikozina pri psih.

Pri prašičih je intramuskularno dajanje 10 mg tilmikozina/kg telesne mase povzročilo pospešeno dihanje, emezo in konvulzije; odmerek 20 mg/kg telesne mase je povzročil pogin 3 od 4 prašičev, odmerek 30 mg/kg telesne mase pa pogin vseh 4 testiranih prašičev. Intravensko dajanje odmerka od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg telesne mase, ki mu je sledilo od 2- do 6-kratno intravensko dajanje 1 ml adrenalina (1/1000), je povzročilo pogin vseh 6 prašičev. Vsi prašiči, ki po intravenskem dajanju odmerka od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg telesne mase niso prejeli adrenalina, so preživel. Ti rezultati nakazujejo, da je lahko intravensko dajanje adrenalina kontraindicirano.

Opazili so navzkrižno rezistenco med tilmikozinom in drugimi makrolidi ter linkomicinom.

4.3 Farmakokinetika

Absorpcija: Opravljenih je bilo več študij. Rezultati kažejo, da so ob priporočeni uporabi pri teletih in ovcah s subkutanim dajanjem v dorzolateralni predel prsnega koša glavni parametri naslednji:

	Odmerek	T _{max}	C _{max}
Govedo:			
Novorojena teleta	10 mg/kg telesne mase	1 ura	1,55 µg/ml
Pitovno govedo	10 mg/kg telesne mase	1 ura	0,97 µg/ml
Ovce			
40 kg živali	10 mg/kg telesne mase	8 ur	0,44 µg/ml
28-50 kg živali	10 mg/kg telesne mase	8 ur	1,18 µg/ml

Porazdelitev: Po subkutanem dajanju se tilmikozin porazdeli po telesu, predvsem visoke ravni pa so ugotovili v pljučih.

Biotransformacija: Tvorijo so se mnogi presnovki, od katerih je glavni T1 (N-demetiltilmikozin). Tilmikozin se večinoma izloči nespremenjen.

Izločanje: Po subkutanem dajanju se tilmikozin izloča zlasti prek žolča z blatom, majhen delež pa se izloči z urinom. Razpolovna doba po subkutanem dajanju pri govedu je od 2 do 3 dni.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi pod 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji obojnini, da se zaščiti pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Prozorne, steklene vialo jantarjeve barve iz stekla tipa II, ki vsebujejo 50 ml, 100 ml in 250 ml raztopine. 50 ml in 100 ml vialo so zaprte s sivimi zamaški iz bromobutilne gume in aluminijevimi zaporkami. 250 ml vialo so zaprte z roza zamaški iz bromobutilne gume in aluminijevimi zaporkami.

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 vialo s 50 ml.

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 vialo s 100 ml.

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 vialo z 250 ml.

Kartonska škatla, ki vsebuje 6, 10 ali 12 vial s 50 ml.

Kartonska škatla, ki vsebuje 6, 10 ali 12 vial s 100 ml.

Kartonska škatla, ki vsebuje 6, 10 ali 12 vial z 250 ml.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neuporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Industrial Veterinaria, S.A.

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

MR/V/0168/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 04.10.2010

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

31.10.2024

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).