

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

En ml vsebuje:

Učinkovina:

Tilmikozin 300 mg

Pomožne snovi:

Propilenglikol 250 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, rumenkasta do rjavorumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Ciljne živalske vrste

Govedo in ovce.

4.2. Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Govedo

Zdravljenje respiratorne bolezni goveda, 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*.

4.3. Kontraindikacije

Ne uporabljajte intravensko.

Ne uporabljajte intramuskularno.

Ne uporabljajte pri jagnjetih s telesno maso, manjšo od 15 kg.

Ne uporabljajte pri primatih.

Ne uporabljajte pri prašičih.

Ne uporabljajte pri konjih in oslih.

Ne uporabljajte pri kozah.

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

4.4. Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Ovce

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

Ne uporabljajte pri jagnjetih s telesno maso, manjšo od 15 kg, saj obstaja tveganje za toksičnost zaradi prevelikega odmerjanja.

Da se izognete prevelikemu odmerjanju, je pomembno natančno tehtanje jagnjet. Z uporabo 2-mililitrske ali manjše injekcijske brizge boste natančneje odmerjali.

4.5. Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradno, nacionalno in regionalno antimikrobno politiko.

Da se izognete samoinjiciranju, ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.

Kadar je mogoče, mora uporaba zdravila temeljiti na preiskavah za občutljivost.

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

Varnostna opozorila za uporabnika:

PRI LJUDEH LAHKO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVZROČI SMRT – BODITE IZJEMNO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE, 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. Hranite brizgo in iglo ves čas ločeni drugo od druge.
- Ne uporabljajte avtomatske opreme za injiciranje.
- Poskrbite za to, da so živali, vključno z živalmi v neposredni bližini, ustrezno privezane.
- Med uporabo Hymatila ne delajte sami.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se TAKOJ POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino. Na mesto injiciranja položite hladen obkladek (ne polagajte ledu neposredno na mesto injiciranja).

Dodatna varnostna opozorila za uporabnika:

- Preprečite stik s kožo in očmi. Vse brizge na kožo ali v oči takoj sperite z vodo.
- Zaradi stika s kožo lahko pride do preobčutljivosti. Po uporabi si umijte roke.

OBVESTILO ZA ZDRAVNIKA

PRI LJUDEH JE BILO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVEZANO S SMRTJO

Kardiovaskularni sistem je cilj toksičnosti, vzrok za njo je lahko zapora kalcijevih kanalov. O intravenskem dajanju kalcijevega klorida je treba razmišljati le, če je bila izpostavljenost tilmikozinu pozitivno potrjena.

V testih na psih je tilmikozin povzročil negativni inotropni učinek s posledično tahikardijo ter znižanje sistemskega krvnega tlaka in pulznega tlaka v arterijah.

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

Pri prašičih adrenalin potencira s tilmikozinom inducirano smrt.

Pri psih je dajanje intravenskega kalcijevega klorida imelo pozitiven inotropni učinek na levi ventrikel in nekaj izboljšav pri žilnem krvnem tlaku in tahikardiji.

Predklinični podatki in izolirano klinično poročilo kažejo, da infuzija kalcijevega klorida lahko pomaga nevtralizirati spremembe v krvnem tlaku in srčnem utripu zaradi tilmikozina pri ljudeh.

Premisliti je treba tudi o injiciranju dobutamina, ker ima pozitivne inotropne učinke, čeprav na tahikardijo nima vpliva.

Ker tilmikozin v tkivih vztraja nekaj dni, je treba kardiovaskularni sistem skrbno spremljati in prizadetemu nuditi podporno zdravljenje.

Zdravnikom, ki zdravijo bolnike, izpostavljene tej spojini, svetujemo, da se glede kliničnega poteka zdravljenja posvetujejo s Centrom za zastrupitve: 01 522 86 19.

4.6. Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Včasih se lahko na mestu injiciranja pojavi mehka difuzna oteklina, ki pa izgine v petih do osmih dneh. V redkih primerih so opazili neaktivnost, nekoordiniranost in konvulzije. Smrt govedi so opazili po enkratnem intravenskem odmerku 5 mg/kg telesne mase in po subkutanem injiciranju odmerkov 150 mg/kg telesne mase v 72-urnih presledkih. Pri prašičih je intramuskularno injiciranje odmerka 20 mg/kg telesne mase povzročilo smrt. Pri ovcah je nastopila smrt po enkratnem intravenskem injiciranju 7,5 mg/kg telesne mase.

4.7. Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Varnost zdravila v obdobju brejosti ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/tveganje odgovornega veterinarja.

4.8. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri nekaterih vrstah je bilo opaziti interakcije med makrolidi in ionofori.

4.9. Odmerjanje in pot uporabe

Samo za subkutano injiciranje.

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

Govedo:

Način uporabe:

Iz viala izvlecite potreben odmerek in odstranite injekcijsko brizgo z igle, iglo pa pustite v viali. Če zdravite skupino živali, pustite iglo v viali, da lahko izvedete naslednje odmerke. Žival imobilizirajte in novo iglo subkutano vstavite v mesto injiciranja, najbolje v kožno gubo nad rebri za plečatom. Na iglo pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte v središče kožne gube. V eno mesto injiciranja ne injicirajte več kot 20 ml.

Ovce:

Način uporabe:

Da se izognete prevelikemu odmerjanju, je pomembno natančno tehtanje jagnjet. Z uporabo 2-mililitrske ali manjše injekcijske brizge bo odmerjanje natančnejše.

Iz viala izvlecite potreben odmerek in odstranite injekcijsko brizgo z igle, iglo pa pustite v viali. Žival imobilizirajte in novo iglo subkutano vstavite v mesto injiciranja, tj. v kožno gubo nad rebri, za plečatom. Na iglo pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte v središče kožne gube. V eno mesto injiciranja ne injicirajte več kot 2 ml.

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

Med uporabo preprečite kontaminacijo v viali. Vialo pregledajte in se prepričajte, da v njej ni tujkov in/ali da ni spremembe v fizikalnem videzu vsebine. Če opazite kar koli od navedenega, vialo zavržite.

4.10. Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

Pri govedu subkutano injiciranje odmerkov 10, 30 in 50 mg/kg telesne mase, danih trikrat v 72-urnih presledkih, ni povzročilo smrti. Kot je bilo pričakovano, se je na mestu injiciranja pojavil edem. Edina lezija, ki se je opazila pri obdukciji, je bila nekroza miokardija v skupini, zdravljeni z odmerkom 50 mg/kg telesne mase.

Odmerki 150 mg/kg telesne mase, ki so se dajali subkutano z 72-urnimi presledki, so povzročili smrt. Opazili so edem na mestu injiciranja, pri obdukcij pa je bila edina ugotovljena lezija blaga nekroza miokardija. Drugi opaženi simptomi so bili: težave pri premikanju, zmanjšan tek in tahikardija.

Pri ovcah lahko enkratno injiciranje (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.

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

4.11. Karenca

Govedo:

Meso in organi: 70 dni.

Mleko: 36 dni.

Če se zdravilo uporablja pri kravah med obdobji presušitve ali brejih telicah molznicah (skladno z zgornjim poglavjem 4.7), 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 uporablja pri ovcah med obdobji presušitve ali brejih ovcah (skladno z zgornjim poglavjem 4.7), se mleko ne sme uporabljati za prehrano ljudi do 18 dni po jagnjivti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki.

Oznaka ATC vet: QJ01FA91.

5.1. Farmakodinamične lastnosti

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

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

Minimalna inhibicijska koncentracija, izmerjena pri nedavno (2009–2012) izoliranih evropskih sevih s terena, ki izhajajo iz respiratorne bolezni govedi:

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 respiratorno bolezen govedi, in sicer ≤ 8 µg/ml = 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 respiratorni bolezni prašičev, in sicer ≤ 16 µg/ml = susceptibilno in ≥ 32 µg/ml = rezistentno.

Znanstveni dokazi kažejo, da makrolidi delujejo sinergistično z imunskim sistemom gostitelja. Videti je, da makrolidi okrepijo pobijanje bakterij, ki ga povzročajo fagociti.

Po peroralni ali parenteralni uporabi tilmikozina je toksičnost večinoma usmerjena na srce. Primarni srčni učinki so povečan srčni utrip (tahikardija) in zmanjšana kontraktilnost (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 nekatere spremembe žilnega krvnega tlaka in 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 injiciranje 10 mg tilmikozina/kg telesne mase povzročilo pospešeno dihanje, emezo in konvulzije; odmerek 20 mg/kg telesne mase je povzročil smrt 3 od 4 prašičev, odmerek 30 mg/kg telesne mase pa smrt vseh 4 testiranih prašičev. Intravensko injiciranje od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg telesne mase, ki mu je sledilo od 2- do 6-kratno intravensko injiciranje 1 adrenalina (1/1000), je povzročilo smrt vseh 6 prašičev. Vsi prašiči, ki po intravenskem injiciranju od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg telesne mase niso prejeli adrenalina, so preživel. Ti rezultati kažejo, da je lahko intravenski adrenalin kontraindiciran.

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

5.2. Farmakokinetični podatki

Absorpcija: Opravili so več študij. Rezultati kažejo, da so ob priporočeni uporabi pri teletih in ovcah s subkutanem injiciranjem 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
Pitano 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 injiciranju se tilmikozin porazdeli po telesu, predvsem visoke ravni pa so ugotovili v pljučih.

Biotransformacija: Tvorili so se mnogi presnovki, od katerih je bil glavni T1 (N-demetiltilmikozin). Vendar se večina tilmikozina izloči nespremenjenega.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Propilenglikol.
Fosforjeva kislina, koncentrirana (za prilagoditev pH).
Voda za injekcije.

6.2. Glavne inkompatibilnosti

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

6.3. Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi pod 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.
Zaščitite pred zamrznitvijo.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorne, steklene vialo jantarjeve barve, steklo tip II, vsebujejo 50 ml, 100 ml in 250 ml raztopine v škatlah po 1, 6, 10 ali 12 vial.

Viale s 50 ml in 100 ml so zaprte z zamaški iz sive bromobutilne gume in aluminijevimi zaporkami.

Viale z 250 ml so zaprte z zamaški iz roza bromobutilne gume in aluminijevimi zaporkami.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini ne smete zavreči v odpadne vode ali drenažne sisteme.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Španija
Tel: +34 934 706 270
Faks: +34 933 727 556
E-pošta: invesa@invesa.eu

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

MR/V/0168/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

04.10.2010/25.7.2014

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

16.11.2017

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Rp-Vet.

Zdravilo lahko daje samo veterinar.