

**FACHINFORMATION /
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Hymatil 300 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schafe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Tilmicosin 300 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Propylenglycol	250 mg
Phosphorsäure 85% (zur Einstellung des pH-Werts)	
Wasser für Injektionszwecke	

Klare, gelbliche bis bräunlich-gelbe Lösung.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind und Schaf

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Rinder:

Behandlung boviner respiratorischer Erkrankungen unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Behandlung interdigitaler Nekrobazillose.

Schafe:

Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* verursacht werden.

Behandlung von Moderhinke bei Schafen, die von *Dichelobacter nodosus* (*Bacteroides nodosus*) und *Fusobacterium necrophorum* verursacht werden.

Behandlung der akuten ovinen Mastitis, die von *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wird.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht intravenös anwenden.

Nicht intramuskulär anwenden.

Nicht anwenden bei Lämmern mit einem Gewicht unter 15 kg.

Nicht anwenden bei Primaten.

Nicht anwenden bei Schweinen.

Nicht anwenden bei Pferden und Eseln.

Nicht anwenden bei Ziegen.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

3.4 Besondere Warnhinweise

Schafe:

Die klinischen Studien haben bei Schafen mit akuter Mastitis, die durch *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wurde, keine bakteriologische Heilung nachgewiesen.

Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen, da ein Risiko einer Toxizität durch Überdosierung besteht.

Genaueres Wiegen von Lämmern ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Verwendung einer 2-ml- oder einer kleineren Spritze erleichtert die genaue Dosierung.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Offizielle nationale und regionale Antibiotika-Richtlinien sollten bei der Anwendung des Tierarzneimittels berücksichtigt werden.

Um eine Selbstinjektion zu vermeiden, verwenden Sie keine automatischen Injektionssysteme.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte möglichst auf einer Empfindlichkeitsprüfung beruhen.

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 Hymatil gefüllte Spritze mit aufgesetzter Nadel bei sich. Die Nadel sollte nur dann auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt wird bzw. wenn die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Nadel stets getrennt auf.
- Keine automatischen Injektionssysteme verwenden.
- Stellen Sie sicher, dass die Tiere – auch die im näheren Umkreis – sicher fixiert sind.
- Arbeiten Sie nicht allein, wenn Sie Hymatil verwenden.
- Bei versehentlicher Selbstinjektion IST UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage vorzuzeigen. Legen Sie einen Kühlakku auf die Einstichstelle (kein Eis direkt anwenden).

Weitere Sicherheitswarnungen für den Anwender:

- Kontakt mit Haut und Augen vermeiden. Spritzer sofort mit Wasser von Haut und Augen abspülen.
- Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich. Nach Anwendung die Hände waschen.

HINWEIS FÜR DEN ARZT

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN BEI MENSCHEN WURDE MIT TODESFÄLLEN IN ZUSAMMENHANG GEBRACHT.

Die Toxizität ist auf das Herz-Kreislaufsystem gerichtet, und diese Toxizität kann auf eine Calciumkanalblockierung zurückgehen. Die intravenöse Gabe 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 linken ventrikulären inotropen Zustand und einige Verbesserungen des vaskulären Blutdrucks und der Tachykardie.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass Infusion von Calciumchlorid helfen kann, Tilmicosin-induzierte Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Menschen rückgängig zu machen.

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

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

Ärzte sollten die klinische Behandlung mit der nationalen Giftinformationszentrale unter der folgenden Nummer besprechen, wenn Sie Patienten behandeln, die dieses Präparat aufgenommen haben (können):

Telefon: Deutschland: 030-19240, Österreich: +43(0)14064343.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rind, Schaf:

Selten (1 bis 10 Tiere / 10 000 behandelte Tiere):	Festliegen Koordinationsstörung, Krämpfe
Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden):	Schwellung an der Injektionsstelle ¹ Tod ²

¹ Weich und diffus, klingt innerhalb von fünf bis acht Tagen wieder ab.

² Todesfälle bei Rindern wurden nach einer intravenösen Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht beobachtet sowie nach subkutaner Injektion bei Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht in Abständen von 72 Stunden. Schafe sind nach einer intravenösen Einzeldosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht gestorben.

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 entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit ist nicht belegt. Dieses Tierarzneimittel sollte nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einigen Tierarten konnten Wechselwirkungen zwischen Makroliden und Ionophoren beobachtet werden.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Nur zur subkutanen Anwendung.

10 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht anwenden (entspricht 1 ml des Tierarzneimittels pro 30 kg Körpergewicht).

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Rinder:

Art der Anwendung:

Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und nehmen Sie die Spritze von der Nadel ab. Die Nadel bleibt in der Durchstechflasche. Wenn eine Gruppe von Tieren behandelt werden muss, lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche, um die nachfolgenden Dosen zu entnehmen. Halten Sie das Tier fest und führen Sie eine gesonderte Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein, vorzugsweise in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter. Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte. Nicht mehr als 20 ml je Injektionsstelle injizieren.

Schafe:

Art der Anwendung:

Die Verwendung einer 2-ml- oder einer kleineren Spritze erleichtert die genaue Dosierung.

Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und nehmen Sie die Spritze von der Nadel ab. Die Nadel bleibt in der Durchstechflasche. Halten Sie das Schaf fest, während Sie sich über das Tier lehnen, und führen Sie eine gesonderte Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein. Diese sollte sich an einer Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter befinden. Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte. Nicht mehr als 2 ml je Injektionsstelle injizieren.

Wenn innerhalb von 48 Stunden keine Besserung zu verzeichnen ist, sollte die Diagnose überprüft werden.

Vermeiden Sie das Einbringen von Verschmutzungen in die Durchstechflasche während der Verwendung. Die Durchstechflasche sollte optisch auf Fremdpartikel und/oder anormales physisches Aussehen untersucht werden. Wird eines von beiden beobachtet, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Bei Rindern führten subkutane Injektionen von 10, 30 und 50 mg/kg Körpergewicht bei drei Wiederholungen in Abständen von 72 Stunden nicht zu Todesfällen. Erwartungsgemäß bildeten sich Ödeme an der Injektionsstelle. Die einzige Läsion, die bei einer Autopsie beobachtet wurde, war eine Nekrose des Herzmuskels in der Gruppe, die mit 50 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.

Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht, die subkutan in Abständen von 72 Stunden gegeben wurde, führten zum Tod. An der Injektionsstelle wurden Ödeme beobachtet, und bei der Autopsie war eine leichte Nekrose des Herzmuskels die einzige festgestellte Läsion. Weiterhin wurden folgende Symptome beobachtet: Probleme bei der Bewegung, Appetitminderung und Tachykardie.

Bei Schafen können Einzelinjektionen (ca. 30 mg/kg Körpergewicht) eine geringfügige Erhöhung der Atemfrequenz verursachen. Höhere Dosierungen (150 mg/kg Körpergewicht) verursachten Ataxie, Lethargie und die Unfähigkeit, den Kopf zu heben.

Todesfälle traten nach einer intravenösen Einzelinjektion von 5 mg/kg Körpergewicht bei Rindern und 7,5 mg/kg Körpergewicht bei Schafen auf.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Rinder:

Essbare Gewebe: 70 Tage.

Milch: 36 Tage.

Wenn das Tierarzneimittel Kühen während der Trockenstehzeit oder trächtigen Färsen (gemäß Abschnitt 3.7 oben) verabreicht wird, darf die Milch bis zu 36 Tage nach dem Kalben nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.

Schafe:

Essbare Gewebe: 42 Tage.

Milch: 18 Tage.

Wenn das Tierarzneimittel Mutterschafen während der Trockenstehzeit oder trächtigen Schafen (gemäß Abschnitt 3.7 oben) verabreicht wird, darf die Milch bis zu 18 Tage nach dem Lammen nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QJ01FA91

4.2 Pharmakodynamik

Tilmicosin ist ein vorwiegend bakterizides semi-synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide. Es wird davon ausgegangen, dass es die Proteinsynthese beeinflusst. Es hat eine bakteriostatische Wirkung, kann aber in hohen Konzentrationen bakterizid sein. Diese antibakterielle Wirkung richtet sich vorwiegend gegen grampositive Mikroorganismen, aber auch gegen bestimmte gramnegative Mikroorganismen, sowie gegen Mycoplasmen bovinen und ovinen Ursprungs.

Insbesondere wurde seine Wirkung gegen die folgenden Mikroorganismen nachgewiesen:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter* (*Bacteroides*), *Staphylococcus* und *Mycoplasmen* bovinen und ovinen Ursprungs.

Minimale Hemmstoffkonzentration, gemessen bei kürzlich (2009-2012) isolierten europäischen Feldstämmen, die bei bovinen respiratorischen Erkrankungen gewonnen wurden.

Bacteria spp	MIC-Bereich (µg/ml)	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

Das Institut für Klinische- und Laborstandards (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) hat die Interpretationskriterien für Tilmicosin in Bezug auf *M. haemolytica* bovinen Ursprungs und insbesondere für die bovine respiratorische Erkrankung wie folgt festgelegt: ≤ 8 µg/ml = sensibel, 16 µg/ml = mittelresistent und ≥ 32 µg/ml = resistent. Das CLSI hat derzeit keine Interpretationskriterien für *P. multocida* bovinen Ursprungs, es hat aber folgende Interpretationskriterien für *P. multocida* aus Schweinen, insbesondere der respiratorischen Erkrankung bei Schweinen: ≤ 16 µg/ml = sensibel und ≥ 32 µg/ml = resistent.

Wissenschaftliche Evidenzen lassen vermuten, dass Makrolide synergistisch mit dem Immunsystem des Wirts wirken. Makrolide verstärken anscheinend die bakterientötende Aktivität von Phagozyten.

Nach oraler oder parenteraler Gabe von Tilmicosin ist das Herz das hauptsächliche Zielorgan der Toxizität. Die primären Wirkungen am Herzen sind erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie) und verminderte Kontraktilität (negative Inotropie). Die kardiovaskuläre Toxizität kann auf eine Calciumkanalblockierung zurückzuführen sein.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit CaCl₂ eine positive Wirkung auf den linken ventrikulären inotropen Zustand nach der Gabe von Tilmicosin und einige Verbesserungen des vaskulären Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Dobutamin gleicht die negativen inotropen Wirkungen, die Tilmicosin bei Hunden hat, teilweise aus.

Beta-adrenerge Antagonisten wie Propranolol verstärkten die negative Inotropie von Tilmicosin bei Hunden.

Bei Schweinen verursachte die intramuskuläre Injektion von 10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht verstärkte Atmung, Erbrechen und Zuckungen; 20 mg/kg Körpergewicht führten bei drei von vier Schweinen zum Tod und 30 mg/kg Körpergewicht führten zum Tod aller vier Schweine, die getestet wurden. Die intravenöse Injektion von 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht, gefolgt von einer intravenösen Injektion von 2 bis 6 mal 1 ml Epinephrin (1/1000) führte zum Tod aller 6 Schweine, die die Injektion erhalten hatten. Alle Schweine, denen 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht intravenös ohne Epinephrin gegeben wurde, überlebten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass intravenöses Epinephrin kontraindiziert ist.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Tilmicosin und anderen Makroliden und Lincomycin beobachtet.

4.3 Pharmakokinetik

Resorption: Es wurden verschiedene Studien durchgeführt. Nach Verabreichung an Kälber und Schafe, wie empfohlen durch subkutane Injektion über dem dorsolateralen Brustkorb, waren die Ergebnisse bei den wichtigsten Parametern wie folgt:

	Dosisrate	T _{max}	C _{max}
Rinder:	10 mg/kg Körpergewicht	1 Stunde	1,55 µg/ml
Neugeborene Kälber	10 mg/kg Körpergewicht	1 Stunde	0,97 µg/ml

Mastrinder			
Schafe	10 mg/kg Körpergewicht	8 Stunden	0,44 µg/ml
Tiere mit 40 kg	10 mg/kg Körpergewicht	8 Stunden	1,18 µg/ml
Tiere mit 28-50 kg			

Verteilung: Nach subkutaner Injektion verteilte sich Tilmicosin im gesamten Körper, besonders hohe Konzentrationen wurden jedoch in der Lunge gefunden.

Biotransformation: Es werden verschiedene Metaboliten gebildet, wobei T1 (N-demethyl Tilmicosin) als vorherrschender Metabolit identifiziert wurde. Die große Masse des Tilmicosin wird jedoch unverändert ausgeschieden.

Eliminierung: Nach subkutaner Injektion wird Tilmicosin hauptsächlich über die Galle in die Fäzes ausgeschieden, ein kleiner Teil wird jedoch über den Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion beträgt bei Rindern 2-3 Tage.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Unter 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchsichtige Braunglas-Durchstechflaschen vom Glastyp II

mit je 50 ml, 100 ml oder 250 ml Lösung

Die 50-ml- und 100-ml-Durchstechflaschen sind mit grauen Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Versiegelungen verschlossen.

Die 250-ml-Durchstechflaschen sind mit rosafarbenen Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Versiegelungen verschlossen.

Packungsgrößen:

Umkarton mit 1 x 50 ml

Umkarton mit 1 x 100 ml

Umkarton mit 1 x 250 ml

Umkarton mit 6, 10 oder 12 x 50 ml

Umkarton mit 6, 10 oder 12 x 100 ml

Umkarton mit 6, 10 oder 12 x 250 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Industrial Veterinaria, S.A.

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 8-00932

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 16/02/2011

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

10/2024

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).