

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Hymatil 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

### Substancja czynna:

Tylmikozyjna 300 mg

### Substancje pomocnicze:

| Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników | Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego. |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glikol propylenowy                                                | 250 mg                                                                                                            |
| Kwas fosforowy, stężony (do ustalenia pH)                         |                                                                                                                   |
| Woda do wstrzykiwań                                               |                                                                                                                   |

Klarowny, żółtawy do brunatno-żółtawego roztwór

## 3. DANE KLINICZNE

### 3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło i owce.

### 3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

#### Bydło

Leczenie chorób dróg oddechowych bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego, martwicowego zapalenia skóry szpary międzyracicowej.

#### Owce

Leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego zapalenia skóry szpary międzyracicowej u owiec wywołanego przez *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Leczenie ostrego zapalenia wymienia u owiec wywołanego przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

### 3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować dożylnie.

Nie stosować domięśniowo.

Nie stosować u owiec o wadze poniżej 15 kg.

Nie stosować u ssaków z rzędu naczelnych.

Nie stosować u świń.

Nie stosować u koni ani osłów.

Nie stosować u kóz.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

### 3.4 Specjalne ostrzeżenia

#### Owce

Badania kliniczne nie wykazały bakteriologicznej skuteczności leczenia u owiec z ostrym zapaleniem wymienia wywołanym przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

Nie podawać owcom o wadze poniżej 15 kg ze względu na ryzyko toksyczności związanej z przedawkowaniem.

W celu uniknięcia przedawkowania u owiec, ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawki o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie.

### 3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy uwzględnić oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

W celu uniknięcia samoiniekcji, nie należy używać autostrzykawk.

Jeśli to możliwe, stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego należy opierać na badaniu lekowrażliwości.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa użytkownika:

**WSTRZYKNIĘCIE TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE  
– NALEŻY STOSOWAĆ NAJWYŻSZE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, ABY UNIKNĄĆ  
PRZYPADKOWEJ SAMOINIEKCJI ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ  
INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WYTYCZNYCH**

- Niniejszy weterynaryjny produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie należy przenosić strzykawki z produktem HYMATIL z zamocowaną igłą. Igła powinna być zamocowana do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki produktem lub wykonywania wstrzyknięcia. Strzykawka i igła powinny być zawsze przechowywane osobno.
- Nie wolno stosować autostrzykawk.
- Należy upewnić się, że zwierzęta, również te znajdujące się w pobliżu, są odpowiednio unieruchomione.
- Podczas podawania produktu HYMATIL nie należy pracować samodzielnie.
- W przypadku samoiniekcji NALEŻY NATYCHMIAST ZGŁOSIĆ SIĘ DO LEKARZA i zabrać ze sobą fiolkę lub ulotkę informacyjną produktu. Na miejsce wstrzyknięcia należy nałożyć opatrunek chłodzący (nie nakładać bezpośrednio lodu).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa użytkownika:

- Unikać kontaktu ze skórą i oczami. W przypadku kontaktu produktu ze skórą lub oczami, przemyć natychmiast wodą.
- Kontakt ze skórą może wywołać reakcję uczuleniową. Umyć ręce po użyciu weterynaryjnego produktu leczniczego.

## INFORMACJA DLA LEKARZA

### **WSTRZYKNIĘCIE TYLMIKOZYNY U LUDZI MIAŁO SKUTKI ŚMIERTELNE**

Toksyczność dotyczy układu krążenia i może być wywoływana zablokowaniem kanału wapniowego. Dożylne podanie chlorku wapnia należy rozważyć wyłącznie w przypadku potwierdzenia narażenia na działanie tylmikozyny.

W badaniach przeprowadzonych u psów stwierdzono działanie inotropowe ujemne tylmikozyny prowadzące do częstoskurczu oraz obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

### **NIE PODAWAĆ ADRENALINY ANI ANTAGONISTÓW RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH TAKICH JAK PROPRANOLOL.**

U świń ryzyko zgonu w wyniku podania tylmikozyny wzrasta po podaniu adrenaliny.

U psów wykazano korzystny wpływ chlorku wapnia podanego dożylnie na stan inotropowy lewej komory oraz zwiększenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie częstoskurczu.

Dane przedkliniczne i niezależny raport kliniczny sugerują, że wlew chlorku wapnia może częściowo przeciwdziałać zmianom ciśnienia tętniczego krwi i tętna u ludzi wywołanym przez tylmikozynę.

Można również rozważyć podanie dobutaminy ze względu na dodatnie działanie inotropowe, mimo braku wpływu na częstoskurcz.

Tylmikozyzna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni oraz wymaga ścisłego monitorowania układu krążenia, a także zastosowania leczenia wspomagającego.

Zaleca się, by lekarze prowadzący pacjentów po ekspozycji na tą substancję konsultowali się z Pracownią Informacji Toksykologicznej i Analiz Laboratoryjnych, Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Numer alarmowy: + 48 12 411 99 99

### Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

### **3.6 Zdarzenia niepożądane**

Bydło i owce:

|                                                                               |                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Rzadko<br>(1 do 10 zwierząt/10 000 leczonych zwierząt):                       | Pokładanie<br>Brak koordynacji, drgawki                            |
| Częstość nieznana:<br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych) | Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia <sup>1</sup><br>Śmierć <sup>2</sup> |

<sup>1</sup>Miękki i rozproszony. Znika w ciągu pięciu do ośmiu dni.

<sup>2</sup>Po jednym podaniu dożylnym dawki 5 mg/kg masy ciała oraz po podskórnym podawaniu dawek 150 mg/kg masy ciała w odstępach 72-godzinnych obserwowano przypadki śmiertelne u bydła. Upadki owiec następowały po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 7,5 mg/kg masy ciała.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

### **3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności**

#### Ciąża:

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży nie zostało określone.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

### **3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

U niektórych gatunków obserwowano interakcje pomiędzy makrolidami i jonoforami.

### **3.9 Droga podania i dawkowanie**

#### **Wyłącznie do podania podskórnego**

Podawać 10 mg tylmikozyiny na 1 kg masy ciała (odpowiada 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 30 kg masy ciała).

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

#### **Bydło:**

##### **Sposób podania:**

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. W przypadku podawania produktu grupie zwierząt igłę należy pozostawić w fiolce do pobierania kolejnych dawek. Unieruchomić zwierzę i wkuć podskórnie osobną igłę w miejscu wstrzyknięcia, najlepiej w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć produkt w podstawę fałdu skórno. Nie wstrzykiwać większych dawek niż 20 ml w jedno miejsce.

#### **Owce:**

##### **Sposób podania:**

Zastosowanie strzykawek o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie produktu.

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce.

Unieruchomić owcę opierając się o nią własnym ciałem i wkuć osobną igłę podskórnie w miejsce wstrzyknięcia, czyli w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć produkt w podstawę fałdu skórno. Nie wstrzykiwać większych dawek niż 2 ml w jedno miejsce.

W przypadku braku poprawy po upływie 48 godzin, należy potwierdzić diagnozę.

Unikać wprowadzania zanieczyszczeń do zawartości fiolki podczas iniekcji. Fiolkę należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego.

W przypadku zaobserwowania takich oznak fiolkę należy usunąć.

### **3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)**

U bydła nie stwierdzono przypadków śmiertelnych po podaniu trzech iniekcji podskórnych w dawkach 10, 30 i 50 mg/kg masy ciała w odstępach 72 godzin. Zgodnie z oczekiwaniami, w miejscu wstrzyknięcia zaobserwowano obrzęk. Jedyną zmianą obserwowaną w badaniu sekcijnym była martwica mięśnia sercowego w grupie otrzymującej dawkę 50 mg/kg masy ciała.

Dawki 150 mg/kg masy ciała podawane podskórnie w odstępach 72 godzin powodowały śmierć.

Obserwowano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, natomiast jedyną zmianą obserwowaną w badaniu sekcijnym była nieznaczna martwica mięśnia sercowego. Inne obserwowane objawy obejmowały: trudności w poruszaniu, zmniejszony apetyt i częstoskurcz.

U owiec podanie pojedynczej dawki (ok. 30 mg/kg masy ciała) może wywoływać nieznacznie przyspieszony oddech. Wyższe dawki (150 mg/kg masy ciała) wywoływały ataksję, letarg oraz niemożność uniesienia głowy.

Przypadki śmiertelne były obserwowane po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 5 mg/kg masy ciała u bydła oraz dawki 7,5 mg/kg masy ciała u owiec.

### **3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności**

Do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.

### **3.12 Okresy karencji**

#### **Bydło:**

Tkanki jadalne: 70 dni

Mleko: 36 dni

W przypadku podawania weterynaryjnego produktu leczniczego krowom w okresie zasuszenia lub jałówkom w okresie laktacji (zgodnie z punktem 3.7 powyżej) mleko nie powinno być spożywane przez ludzi przez 36 dni po wycieleniu.

#### **Owce:**

Tkanki jadalne: 42 dni

Mleko: 18 dni

W przypadku podawania weterynaryjnego produktu leczniczego owcom w okresie zasuszenia lub ciężarnym owcom (zgodnie z punktem 3.7 powyżej) mleko nie powinno być spożywane przez ludzi przez 18 dni po porodzie.

## **4. DANE FARMAKOLOGICZNE**

### **4.1 Kod ATCvet: QJ01FA91**

### **4.2 Dane farmakodynamiczne**

Tylmikozya jest antybiotykiem półsyntetycznym z grupy makrolidów o działaniu głównie bakteriobójczym. Uważa się, że ma wpływ na syntezę białek. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, lecz w dużych stężeniach może mieć działanie bakteriobójcze. Działanie bakteriobójcze głównie dotyczy mikroorganizmów Gram-dodatnich oraz niektórych Gram-ujemnych i mykoplazm izolowanych od bydła i owiec. Działanie leku zostało wykazane w szczególności w odniesieniu do następujących drobnoustrojów:

*Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, oraz mykoplazmy izolowane od bydła i owiec.

Minimalne stężenie hamujące (MIC) mierzone w wyizolowanych niedawno (2009-2012) szczepach europejskich pochodzących od bydła z chorobami dróg oddechowych.

| Gatunki bakterii      | Zakres MIC (µg/ml) | MIC <sub>50</sub> (µg/ml) | MIC <sub>90</sub> (µg/ml) |
|-----------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| <i>P. multocida</i>   | 0,5- > 64          | 4                         | 8                         |
| <i>M. haemolytica</i> | 1 - 64             | 8                         | 16                        |

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) ustanowił kryteria interpretacji skuteczności tylmikozy w wobec *M. haemolytica* pochodzenia bydłowego dotyczące konkretnie choroby dróg oddechowych bydła:  $\leq 8$  µg/ml = wrażliwość, 16 µg/ml = wartości pośrednie oraz  $\geq 32$  µg/ml = oporność. Obecnie CLSI nie dysponuje kryteriami

interpretacji dla *P. multocida* pochodzenia bydłowego, lecz określił kryteria interpretacji dla *P. multocida* pochodzenia świńskiego dotyczące konkretnie choroby dróg oddechowych świń:  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$  = wrażliwość oraz  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  = oporność.

Dowody naukowe sugerują, że makrolidy wykazują działanie synergistyczne z układem odpornościowym gospodarza. Wydaje się, że makrolidy wzmacniają właściwości bakteriobójcze fagocytów.

Po doustnym lub pozajelitowym podaniu tylnikozyny toksyczność narządowa dotyczy głównie serca. Główne skutki sercowe obejmują przyspieszone tętno (częstoskurcz) oraz obniżenie kurczliwości (ujemny efekt inotropowy). Toksyczność sercowo-naczyniowa może być wynikiem blokady kanału wapniowego.

U psów leczenie  $\text{CaCl}_2$  wykazało działanie inotropowo dodatnie na lewą komorę po podaniu tylnikozyny oraz pewne zmiany w zakresie ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca.

Dobutamina częściowo niweluje skutki ujemnego działania inotropowego wywołanego przez podanie tylnikozyny psom. Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, np. propranolol, nasilają ujemny efekt inotropowy tylnikozyny u psów.

Domięśniowe podanie świnom 10 mg tylnikozyny/kg masy ciała wywoływało przyspieszony oddech, wymioty i drgawki; dawka 20 mg/kg masy ciała powodowała zgon w 3 z 4 przypadków, natomiast dawka 30 mg/kg masy ciała wywołała zgon wszystkich 4 badanych świń. Dożylnie podanie 4,5-5,6 mg tylnikozyny/kg masy ciała, a następnie dożylnie podanie 1 ml epinefryny (1/1000) od 2 do 6 razy wywołało zgon wszystkich 6 badanych świń. Wszystkie świnię, którym podano dożylnie 4,5-5,6 mg tylnikozyny/kg masy ciała bez podawania epinefryny, przeżyły. Wyniki te sugerują, że dożylnie podawanie epinefryny może być przeciwwskazane.

Zaobserwowano oporność krzyżową między tylnikozyną i innymi makrolidami oraz linkomycyną.

### 4.3 Dane farmakokinetyczne

**Wchłanianie:** Przeprowadzonych zostało kilka badań. Wyniki wykazały, że po podskórnym podaniu bydłu i owcom do grzbietowo-bocznej części klatki piersiowej zgodnie z zaleceniami, główne parametry były następujące:

|                            | Wielkość dawki      | T <sub>max</sub> | C <sub>max</sub>      |
|----------------------------|---------------------|------------------|-----------------------|
| Bydło:                     |                     |                  |                       |
| Nowo narodzone cielęta     | 10 mg/kg masy ciała | 1 godzina        | 1,55 $\mu\text{g/ml}$ |
| Bydło w tuczarni           | 10 mg/kg masy ciała | 1 godzina        | 0,97 $\mu\text{g/ml}$ |
| Owce                       |                     |                  |                       |
| Zwierzęta o wadze 40 kg    | 10 mg/kg masy ciała | 8 godzin         | 0,44 $\mu\text{g/ml}$ |
| Zwierzęta o wadze 28-50 kg | 10 mg/kg masy ciała | 8 godzin         | 1,18 $\mu\text{g/ml}$ |

**Dystrybucja:** Po podaniu podskórnym tylnikozyna jest rozprowadzana po całym organizmie, lecz szczególnie wysokie stężenie jest notowane w płucach.

**Metabolizm:** Powstaje kilka metabolitów, z których głównym jest T1 (N-demetylo-tylnikozyna). Jednak większość tylnikozyny jest wydalana w niezmienionej postaci.

**Eliminacja:** Po wstrzyknięciu podskórnym tylnikozyna jest wydalana głównie w kale za pośrednictwem żółci, lecz niewielka część jest również wydalana w moczu. Okres półtrwania po wstrzyknięciu podskórnym u bydła wynosi 2-3 dni.

## 5. DANE FARMACEUTYCZNE

### 5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

## **5.2 Okres ważności**

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

## **5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

## **5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego**

Przeźroczyste fiolki ze szkła oranżowego typu II, zawierające 50 ml, 100 ml lub 250 ml roztworu. Fiolki zawierające 50 ml i 100 ml produktu są zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Fiolki zawierające 250 ml produktu są zamknięte różowym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 50 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 100 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 250 ml

Pudełko tekturowe zawierające 6, 10 lub 12 fiolek o pojemności 50 ml

Pudełko tekturowe zawierające 6, 10 lub 12 fiolek o pojemności 100 ml

Pudełko tekturowe zawierające 6, 10 lub 12 fiolek o pojemności 250 ml

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

## **5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów**

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

## **6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Industrial Veterinaria, S.A.

## **7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nr pozwolenia: 1987/10

## **8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09/06/2010

**9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

**10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).