

**Each mL contains 300 mg of tilmicosin
VETERINARY USE ONLY**

Sterile

For use in cattle and lambs only.

An antibiotic for subcutaneous administration in cattle and lambs.

Active ingredient - Each mL contains:

Tilmicosin 300 mg

Non-medical ingredients - Each mL contains:

Propylene glycol.....250 mg

Phosphoric acid.....q.s

Water for injection.....q.s

Indications: Hymatil is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* and *Pasteurella multocida* and for the reduction of morbidity associated with bovine respiratory disease (BRD) in feedlot calves, caused by *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* and *Pasteurella multocida*, during the first 30 days in the feedlot, when administered at the time of arrival. Hymatil is indicated for the treatment of pneumonic pasteurellosis in lambs associated with *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*.

Dosage and administration: Inject subcutaneously in cattle. Inject subcutaneously in lambs greater than 15 kg body weight only.

Administer a single subcutaneous injection of 10 mg tilmicosin/kg body weight (1 mL per 30 kg/1.5 mL per 100 lbs.). Do not inject more than 25 mL per injection site.

If no improvement is noted within 48 hours, the diagnosis should be reconfirmed.

NOTE: Swelling at the subcutaneous site of injection may be observed but is transient and usually mild. To limit the development of antimicrobial resistance, Hymatil should only be used as an arrival treatment when BRD has been diagnosed. One or more of the following factors typically characterizes calves at high risk of developing BRD: commingling of calves from multiple sources; extended transport times (that may have included few if any rest stops) and excessive shrink; continued exposure to extremely wet and cold weather conditions and/or exposure to wide ambient temperature changes from origin to arrival; stressful arrival processing procedures such as castration and dehorning; recent weaning and poor vaccination status.

Contraindication: Do not administer intravenously. Intravenous injection in cattle and lambs has been fatal. Do not use in automatically powered syringes.

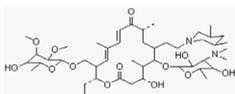
Caution: Do not administer to swine. Injection of tilmicosin in swine has been fatal.

Warnings: Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 28 days for cattle and 36 days for sheep after the latest treatment with this drug. Do not use in lactating dairy cattle. Tilmicosin may cause sensitization by skin contact. Avoid contact with eyes or skin. Wash hands after use. To limit the development of antimicrobial resistance, Hymatil should only be used as an arrival treatment in feedlot calves when BRD has been diagnosed. Keep out of reach of children.

Human warning: Not for human use. Human injection has been associated with fatalities. Do not use in automatically powered syringes. Exercise caution to avoid accidental self-injection. In case of human injection, consult a physician immediately and apply ice or cold pack to injection site. Do not apply ice directly to skin. For emergency medical information call 1-800-268-9017.

Note to physician: The cardiovascular system is the target of toxicity and should be monitored closely. Cardiovascular toxicity may be due to calcium channel blockade. In dogs, administration of intravenous calcium offset tilmicosin-induced tachycardia and negative inotropy (decreased contractility) within approximately 20 minutes. Dobutamine dose-dependently partially offset the negative inotropic effects induced by tilmicosin in dogs, but did not have an effect on the increased heart rate caused by tilmicosin. β -adrenergic antagonists, such as propranolol, exacerbated the negative inotropy of tilmicosin in dogs. Epinephrine potentiated lethality of tilmicosin in pigs. **Epinephrine is contraindicated.** This antibiotic persists in tissues for several days.

Description: Hymatil injection is a preconstituted solution of the antibiotic tilmicosin. Each mL contains 300 mg of tilmicosin activity; 25% propylene glycol; phosphoric acid as needed to adjust pH; water for injection, q.s.



Tilmicosin is produced semi-synthetically and is a member of the macrolide class of antibiotics.

Activity: Hymatil has an *in vitro* antibacterial spectrum that is predominantly Gram positive with activity against certain Gram negative microorganisms. Activity against several mycoplasma species has also been detected.

Microorganism	Minimum Inhibitory Concentration (μ g/mL)
<i>Pasteurella multocida</i>	6.25
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	3.12
<i>Haemophilus somnus</i>	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.78
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3.12

<i>Actinomyces pyogenes</i>	0.024
<i>Clostridium perfringens</i>	3.12
<i>Clostridium sordellii</i>	3.12
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	3.12
<i>Escherichia coli</i>	\geq 50.00
<i>Salmonella typhimurium</i>	\geq 50.00
<i>Mycoplasma dispar</i>	0.097
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	0.024
<i>Mycoplasma bovoculi</i>	0.048
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	0.024

One hundred thirty-four of 139 (96.4%) *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* isolates tested were inhibited by less than or equal to 3.12 μ g/mL tilmicosin.

With *Pasteurella multocida* Carter Type A of bovine origin, 53/54 (98.2%) isolates tested were inhibited by less than or equal to 12.5 μ g/mL tilmicosin and 39/54 (72.2%) by less than or equal to 6.25 μ g/mL.

In addition to its direct antibacterial action, tilmicosin may exert an anti-inflammatory effect in the lung by increasing neutrophil apoptosis and reducing the release of pro-inflammatory mediators. However, the clinical significance of this effect is unknown. In clinical trials, BRD treatment success with tilmicosin was usually characterized by rapid reduction in body temperatures, less severity of clinical signs, better weight gains and reduced mortality.

Toxicology: The cardiovascular system appears to be the target of toxicity in laboratory animals and domestic livestock administered tilmicosin by oral or parenteral routes. The primary cardiac effects are increased heart rate (tachycardia) and decreased contractility (negative inotropy).

Cardiovascular toxicity may be due to calcium channel blockade. Upon injection subcutaneously, the acute median lethal dose (mLD) of tilmicosin in mice is 97 mg of activity per kg and in rats is 185 mg/kg of body weight. Given orally, the mLD of tilmicosin is 800 mg/kg and 2250 mg/kg in fasted and nonfasted rats respectively. No compound-related lesions were found at necropsy.

In dogs, intravenous calcium offset tilmicosin-induced tachycardia and negative inotropy, restoring arterial pulse pressure within approximately 20 minutes. Dobutamine dose-dependently partially offset the negative inotropic effects induced by tilmicosin in dogs, but did not have an effect on the increased heart rate caused by tilmicosin. β -adrenergic antagonists, such as propranolol, exacerbated the negative inotropy of tilmicosin in dogs. In monkeys, a single intramuscular dose of tilmicosin at 10 mg/kg caused no signs of toxicity. A single dose of tilmicosin at 20 mg/kg caused vomiting and 30 mg/kg caused the death of the only monkey tested.

In swine, intramuscular injection of tilmicosin at 10 mg/kg caused increased respiration, emesis and a convulsion, 20 mg/kg resulted in mortality in 3 of 4 pigs and 30 mg/kg caused the death of all 4 pigs tested. Injection of tilmicosin at 4.5 and 5.6 mg/kg intravenously followed by epinephrine, 1 mL (1:1000) intravenously 2 to 6 times, resulted in death of all pigs injected. All pigs given 4.5 mg/kg and 5.6 mg/kg tilmicosin intravenously with no epinephrine survived. These results suggest intravenous epinephrine may be contraindicated. Results of genetic toxicology studies were all negative. Results of teratology and reproduction studies in rats were negative. The no effect level in dogs after daily oral doses of tilmicosin for up to one year is 4 mg/kg of body weight.

In cattle, subcutaneous doses of tilmicosin at 10, 30 and 50 mg/kg of body weight, each injected at 72 hour intervals for three times, did not cause any deaths. As expected, edema at the site of injection was noted. In cattle, the only lesion observed at necropsy was minimal myocardial necrosis in the 50 mg/kg tilmicosin group. Subcutaneous doses of tilmicosin at 150 mg/kg injected at 72 hour intervals resulted in deaths. Edema was marked at the site of injection. Minimal myocardial necrosis was the only lesion observed at necropsy. Deaths of cattle have been observed with a single intravenous dose of tilmicosin at 5 mg/kg of body weight.

In lambs, single subcutaneous doses of tilmicosin up to 150 mg/kg of body weight did not cause death. Deaths of lambs have been observed with a single intravenous dose of 7.5 mg/kg body weight.

Pharmacokinetics: A single subcutaneous injection of tilmicosin at 10 mg/kg of body weight in cattle resulted in peak tilmicosin levels within one hour and detectable levels (0.07 μ g/mL) in serum beyond 3 days. However, lung concentrations of tilmicosin remained above the tilmicosin MIC (95% of 3.12 μ g/mL) for *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* for at least three days following the single injection. Serum tilmicosin levels are a poor indicator of total body tilmicosin. The lung/serum tilmicosin ratio in favour of lung tissue appeared to equilibrate by three days post injection at approximately 60. In a study with radioactive tilmicosin, 24% and 68% of the dose was recovered from urine and feces respectively over 21 days.

How supplied: Hymatil is supplied in multidose 50, 100 and 250 mL amber bottles containing 300 mg of tilmicosin activity per mL.

Storage: Store at 30°C (86°F) or below. Protect from direct sunlight. Discard unused product after 28 days of first broaching the vial.

Manufactured for:

Modern Veterinary Therapeutics, LLC
Miami, Florida 33186 - USA
www.modernveterinarytherapeutics.com
info@modernveterinarytherapeutics.com



Orders & Product information: Call 1 888 590-9839

Revision date: 01 June 2020

<i>Escherichia coli</i>	≥50,00
<i>Salmonella typhimurium</i>	≥50,00
<i>Mycoplasma dispar</i>	0,097
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	0,024
<i>Mycoplasma bovovulii</i>	0,048
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	0,024

USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

Stéride

Pour usage exclusif chez le bovin et l'agneau.

Un antibiotique à administration sous-cutanée chez le bovin et l'agneau.

Ingrédient actif - Chaque mL contient:

Tilmicosine300 mg

Ingrédients non-médicamentaux - Chaque mL contient:

Propylène glycol.....250 mg

Acide phosphorique.....q.s

Eau pour injection.....q.s

Indications: Hymatil est indiqué pour le traitement du complexe respiratoire bovin associé à *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* et *Pasteurella multocida*. Pour la réduction de la morbidité associée au complexe respiratoire bovin (BRD) causé par *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* et *Pasteurella multocida* chez les veaux pendant les 30 premiers jours en parc d'engraissement lorsque le produit est administré au moment de l'arrivée. Hymatil est indiqué pour le traitement de la pneumonie à *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* chez l'agneau.

Posologie et administration: injecter par voie sous-cutanée chez le bovin. Injecter par voie sous-cutanée chez les agneaux de plus de 15 kg de poids corporel seulement. Injecter par voie sous-cutanée une dose unique de 10 mg de tilmicosine par kg de poids (1 mL par 30 kg / 1,5 mL par 100 lb). Ne pas administrer plus de 25 mL par site d'injection. S'il n'y a aucun progrès dans les 48 heures, le diagnostic original devrait être confirmé.

NOTE: Le site d'injection sous-cutanée peut présenter de l'œdème, mais il s'agit d'une réaction transitoire et habituellement légère. Pour éviter le développement de la résistance antimicrobienne, Hymatil devrait seulement être utilisé comme un traitement à l'arrivée quand BRD a été diagnostiqué. Au moins un des facteurs suivants typiquement caractérisés les veaux en grand risque de développer BRD: mélanger des veaux de sources multiples; longs temps de transport (qui pourrait inclure des arrêts de repos ou non) et perte de poids excessive; exposition continue aux conditions extrêmes de temps froid et humide et/ou une exposition à des changements de températures extrêmes entre le départ et l'arrivée; arrivée stressante à cause de procédures comme la castration ou la coupe de la corne; sevrage récent ou un mauvais état de vaccination.

Contre-indication: Ne pas administrer par voie intraveineuse. L'injection par voie intraveineuse s'est avérée fatale chez le bovin et l'agneau. Ne pas utiliser de seringues automatiques pour l'administration.

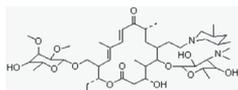
Précaution: Ne pas utiliser chez le porc, car l'injection de tilmicosine s'est avérée fatale chez cette espèce.

Mise en garde: Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 28 jours pour les bovins et d'au moins 36 jours pour les moutons après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas utiliser ce produit chez la vache laitière en lactation. Tilmicosine peut causer une sensibilisation par contact avec la peau. Évitez le contact avec les yeux ou la peau. Lavez les mains après usage. Pour éviter le développement de la résistance antimicrobienne, Hymatil devrait seulement être utilisé comme un traitement à l'arrivée des veaux au parc d'engraissement quand le complexe respiratoire bovin (BRD) a été diagnostiqué. Garder hors de la portée des enfants.

Mise en garde-humains: Ne pas utiliser chez l'humain. Des décès chez l'humain ont déjà été associés à l'injection de tilmicosine. Ne pas utiliser de seringues automatiques pour l'administration. Utiliser avec précaution afin d'éviter toute auto-injection accidentelle chez l'humain. En cas d'injection chez l'humain, consulter immédiatement un médecin et appliquer de la glace ou une compresse froide au site d'injection. Ne pas appliquer de glace directement sur la peau. Pour les renseignements d'urgence, appeler 1-800-268-9017.

Avis au médecin: Ce produit est particulièrement toxique pour le système cardiovasculaire, lequel devrait faire l'objet d'une étroite surveillance. La toxicité cardiovasculaire peut être attribuable à un blocage des canaux calciques. Chez le chien, l'injection intraveineuse de calcium a compensé la tachycardie et l'effet inotrope négatif (réduction de la contractilité) induits par la tilmicosine dans un délai approximatif de 20 minutes. La dobutamine, en fonction de la dose, a partiellement compensé les effets inotropes négatifs provoqués par la tilmicosine chez les chiens, mais n'a pas eu d'effet sur l'augmentation de la fréquence cardiaque causée par la tilmicosine. Les bêtabloquants, comme le propranolol, ont exacerbé l'inotropisme négatif provoqué par la tilmicosine chez les chiens. L'épinéphrine a accentué l'effet létal de la tilmicosine chez les porcs. **L'épinéphrine est contre-indiquée.** Cet antibiotique persiste dans les tissus pendant plusieurs jours.

Description: Hymatil est une solution préparée de l'antibiotique tilmicosine. Chaque mL renferme 300 mg de tilmicosine base, 25 % de propylène glycol, de l'acide phosphorique pour l'ajustement du pH et de l'eau pour l'injection q.s. La tilmicosine est un antibiotique semi-synthétique de la famille des macrolides.



Activité: *In vitro*, Hymatil est surtout actif contre les bactéries Gram positives, mais également contre certaines bactéries Gram négatives. De plus, elle est active contre plusieurs espèces de mycoplasmes.

Microorganisme	Concentration minimale Inhibitrice (µg/mL)
<i>Pasteurella multocida</i>	6,25
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	3,12
<i>Haemophilus somnus</i>	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,78
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,12
<i>Actinomyces pyogenes</i>	0,024
<i>Clostridium perfringens</i>	3,12
<i>Clostridium sordellii</i>	3,12
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	3,12

La croissance de cent trente-quatre des 139 isolats éprouvés de *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, soit 96,4 %, a été inhibée par 3,12 µg/mL ou moins de tilmicosine.

Dans le cas de souches bovines de *Pasteurella multocida* Carter Type A, 53 des 54 isolats éprouvés (98,2 %) ont été inhibés par 12,5 µg/mL ou moins de tilmicosine, et 39 sur 54 (72,2 %) par 6,25 µg/mL ou moins. En plus de son action antibactérienne directe, la tilmicosine peut exercer un effet anti-inflammatoire dans les poumons en accélérant l'apoptose des neutrophiles et en réduisant la libération des médiateurs proinflammatoires. Toutefois, la signification clinique de cet effet est inconnue.

Lors des essais cliniques, le succès du traitement du complexe respiratoire bovin avec la tilmicosine se manifestait habituellement par une diminution rapide de l'hyperthermie, des signes cliniques moins prononcés, un meilleur gain de poids et un plus faible taux de mortalité.

Toxicologie: Le système cardio-vasculaire semble être la cible de toxicité chez les animaux de laboratoire et les animaux domestiques qui ont reçu la tilmicosine par voie orale ou parentérale. Les premiers effets cardiaques sont une augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) et une réduction de la contractilité (inotropisme négatif). La toxicité cardio-vasculaire peut être attribuable à un blocage des canaux calciques. En administration sous-cutanée, la dose létale médiane (DL50) de tilmicosine chez la souris et le rat est respectivement de 97 et 185 mg/kg de poids corporel. Par voie orale, la dose létale médiane de tilmicosine est respectivement de 800 et 2250 mg/kg de poids corporel chez le rat à jeun et non à jeun. Aucune lésion associée au produit n'a été observée à la nécropsie. Chez le chien, l'injection intraveineuse de calcium a compensé la tachycardie et l'effet inotrope négatif induits par la tilmicosine, rétablissant ainsi la pression artérielle différentielle dans un délai approximatif de 20 minutes. La dobutamine, en fonction de la dose, a partiellement compensé les effets inotropes négatifs provoqués par la tilmicosine chez les chiens, mais n'a pas eu d'effet sur l'augmentation de la fréquence cardiaque causée par la tilmicosine. Les bêtabloquants, comme le propranolol, ont exacerbé l'inotropisme négatif provoqué par la tilmicosine chez les chiens. Chez le singe, une dose intramusculaire unique de 10 mg/kg de tilmicosine n'a provoqué aucun signe de toxicité.

Une dose unique de 20 mg/kg de tilmicosine a provoqué des vomissements, et une dose de 30 mg/kg a provoqué la mort du seul singe testé. Chez le porc, l'injection intramusculaire de 10 mg/kg de tilmicosine a provoqué une accélération de la respiration, des vomissements et des convulsions, une dose de 20 mg/kg s'est traduite par la mort de 3 porcs sur 4, et une dose de 30 mg/kg a provoqué la mort des 4 porcs testés. L'injection intraveineuse de 4,5 et 5,6 mg/kg de tilmicosine suivi d'épinéphrine à raison de 1 mL (1:1000) par voie intraveineuse de 2 à 6 fois, a résulté en la mort de tous les porcs injectés. Tous les porcs ayant reçu une dose de 4,5 et 5,6 mg/kg de tilmicosine par voie intraveineuse, mais sans épinéphrine, ont survécu. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de l'épinéphrine par voie intraveineuse peut être contre-indiquée. Les résultats des études de toxicologie génétique ont tous été négatifs. Les études portant sur la tératogénicité et les effets sur la fonction reproductrice chez le rat se sont avérées négatives. Le niveau sans effet chez le chien après administration de doses orales de tilmicosine quotidiennes pendant un an est de 4 mg/kg de poids corporel.

Chez le bovin, des doses sous-cutanées de 10, 30 et 50 mg/kg de poids corporel de tilmicosine injectées chacune trois fois à 72 heures d'intervalle n'ont pas occasionné de mortalité. Tel que prévu, de l'œdème a été observé au site d'injection. Chez le bovin, la seule lésion observée à la nécropsie était un peu de nécrose du myocarde chez les sujets du 3e groupe (dose de 50 mg/kg de tilmicosine). Le même protocole repris avec une dose de 150 mg/kg de tilmicosine a provoqué la mort des sujets, un œdème marqué au site d'injection et un peu de nécrose du myocarde. Enfin, chez cette espèce, une dose intraveineuse unique de 5 mg/kg de poids corporel de tilmicosine a provoqué la mort.

Chez l'agneau, une dose sous-cutanée unique atteignant 150 mg/kg de poids corporel de tilmicosine n'a pas été fatale. L'administration intraveineuse d'une dose unique de 7,5 mg/kg de tilmicosine a été fatale chez l'agneau.

Pharmacocinétique: Chez le bovin, la concentration sanguine maximale suivant l'injection sous-cutanée unique de 10 mg/kg de poids corporel de tilmicosine est atteinte dans l'heure suivant l'administration et on peut encore détecter une concentration sérique (0,07 µg/mL) après 3 jours. Cependant, suite à une injection unique, les concentrations au niveau pulmonaire sont demeurées au-dessus de la CMI (95 % de 3,12 µg/mL) pour au moins trois jours dans le cas de *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*. Les taux sériques de tilmicosine ne reflètent pas nécessairement la distribution de la tilmicosine dans l'organisme. Le rapport des taux de tilmicosine dans les poumons et le sérum semble s'équilibrer à environ 60 en faveur des poumons trois jours après l'injection. Dans une étude réalisée avec de la tilmicosine radioactive, respectivement 24 % et 68 % de la dose ont été retrouvés dans l'urine et les fèces en 21 jours.

Présentation: Hymatil est présenté en bouteilles ambrées de 50, 100 et 250 mL et contient une solution de 300 mg de tilmicosine base par mL.

Entreposage: Conserver à 30 °C (86 °F) ou moins. Protéger de la lumière du soleil. Jeter le produit inutilisé 28 jours après la première utilisation du flacon.

Fabriqué pour:
 Modern Veterinary Therapeutics, LLC
 Miami, Florida 33186 - USA
 www.modernveterinarytherapeutics.com
 info@modernveterinarytherapeutics.com

Modern Veterinary Therapeutics

Commande & Information sur le Produit: Appeler 1 888 590 9839

Date de révision: 01 Juin 2020