

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Macrosyn, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

Tulatomütsiin 100 mg

Abiaine:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis	Kvantitatiivne koostis, kui see teave on oluline veterinaarravimi nõuetekohaseks manustamiseks
Monotioglütserool	5 mg
Propüleenglükool	
Sidrunhape	
Vesinikkloriidhape, kontseentreeritud	
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)	
Süstevesi	

Selge värvitu kuni kergelt kollakas nähtavate osakesteta lahus.

3. KLIINILISED ANDMED

3.1 Loomaliigid

Veis, siga ja lammas.

3.2 Näidustused loomaliigiti

Veis

Tularomütsiini suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis* 'ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud.

Tulatomütsiini suhtes tundliku *Moraxella bovis* 'ega seotud veiste nakkusliku keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* 'i ja *Bordetella bronchiseptica* 'ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud. Veterinaarravimit tuleb kasutada ainult sel juhul, kui sigadel eeldatakse haiguse ilmnemist 2–3 päeva jooksul.

Lammas

Virulentse *Dichelobacter nodosus* 'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkusliku pododermatiidi (sõramädaniku) varajaste staadiumite ravi.

3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeainete, makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

3.4 Erihoiatused

Esineb ristresistentsust teiste makroliidantibiootikumidega. Mitte kasutada samaaegselt teiste sarnase toimemehhanismiga antimikroobsete ainetega, nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

Lammas:

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad pärssida teised tegurid, nt niisked keskkonnatingimused, samuti farmi sobimatu majandamine. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos teiste karjapidamise meetmetega, nt kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku korral ei peeta antibiootikumiravi asjakohaseks. Raskete kliiniliste tunnustega või kroonilise sõramädanikuga lammastel näitas tularomütsiin piiratud tõhusust ning seetõttu tuleb ravimit kasutada ainult sõramädaniku varajases staadiumis.

3.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel bakterite tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke antimikroobse ravi printsiipe. Ravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhustest võib suurendada tularomütsiinile resistentsete bakterite levikut ning vähendada ravi efektiivsust teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-grupi streptogramiinidega võimaliku ristresistentsuse tõttu. Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb kohe alustada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tularomütsiin põhjustab silmade ärritust. Juhuslikul ravimi sattumisel silma loputada silmi kohe puhta veega.

Tularomütsiin võib kokkupuutel nahaga põhjustada ülitundlikkust. Juhuslikul ravimi sattumisel nahale pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käed.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Inimesed, kes on teadaolevalt makroliidide suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

3.6 Kõrvaltoimed

Veis:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Süstekoha valulikkus ¹ Süstekoha turse ² Patomorfoloogilised süstekoha reaktsioonid (verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) ³
----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹ mööduv.

² võib püsida kuni 30 päeva.

³ mööduvad muutused kuni 30 päeva pärast ravimi süstimist.

Siga:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Patomorfoloogilised süstekoha reaktsioonid (verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) ¹
----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹ mööduvad muutused kuni 30 päeva pärast ravimi süstimist.

Lammas:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Ebamugavuse nähud (tagurpidi liikumine, pea raputamine) Süstekoha sügelus ¹
----------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------

¹ need nähud on mööduvad ja kaovad mõne minuti jooksul.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaarravimi ohutuse pidevat jälgimist. Teatised tuleb eelistatavalt veterinaararsti kaudu saata müügi- ja hoidjale või tema kohalikule esindajale või riikliku teavitussüsteemi kaudu riigi pädevale asutusele. Vastavad kontaktandmed on pakendi infolehes.

3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Tiinus ja laktatsioon:

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud teratogeenset, fetotoksilist ega maternotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

3.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

3.9 Manustamisviis ja annustamine

Veis

Subkutaanne manustamine.

Ühekordne subkutaanne manustamine annuses 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (vastab 1 ml 40 kg kehamassi kohta). Rohkem kui 300 kg kaaluvatel veistel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 7,5 ml.

Siga

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda annuses 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (vastab 1 ml 40 kg kehamassi kohta).

Rohkem kui 80 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 2 ml.

Kõigi respiratoorhaiguste korral on soovitatav ravida loomi haiguse varajases staadiumis ja hinnata ravivastust 48 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud püsivad, süvenevad või toimub taashaigestumine, tuleb ravi muuta ja kasutada teist antibiootikumi ning jätkata seda ravi kuni kliinilised nähtud kaovad.

Lammas

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda annuses 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (vastab 1 ml 40 kg kehamassi kohta).

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata looma kehamass, et vältida alaannustamist. Mitmekordsel ravimi võtmisel viaalist on soovitatav kasutada väljavoolunõela või mitmeannuselise süstalt, et vältida korgi liigset läbistamist.

20 mm kõrge võib turvaliselt läbistada kuni 30 korda ja 30 mm kõrge kuni 50 korda.

3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Pärast kolme-, viie- või kümnekordse soovitatava annuse manustamist veistele täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu rahutus, pea raputamine, pinnase kraapimine ja lühiajaline söödatarbimise vähenemine. Pärast viie- kuni kuuekordse soovitatava annuse manustamist veistele täheldati kergekujulist südamelihase degeneratsiooni.

Kolme- või viiekordse terapeutilise annuse manustamisel ligikaudu 10 kg kaaluvatele noortele sigadel täheldati süstekoha ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Kui süstekohana kasutati tagajäset, siis täheldati ka lonkamist.

Kolme- või viiekordse soovitatava annuse manustamisel talledele (umbes 6 nädala vanustele) täheldati süstekohal tekkinud ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte, nagu tagurpidi liikumine, pea raputamine, süstekoha hõõrumine, pikali heitmine ja püsti tõusmine ning häälitsemine.

3.11 Kasutamise eripiirangud ja kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski

Ei rakendata.

3.12 Keeluajad

Veis (lihale ja söödavatele kudede): 22 päeva.

Siga (lihale ja söödavatele kudede): 13 päeva.

Lammas (lihale ja söödavatele kudede): 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel, kelle piima kavatakse tarvitada inimtoiduks, 2 kuud enne oodatavat poegimist.

4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE

4.1 ATCvet kood:

QJ01FA94.

4.2 Farmakodünaamika

Tulatromütsiin on poolsünteetiline makroliidantibiootikum, mis pärineb käärimissaadusest. See erineb teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatilise toimega antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga, pärssides sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidiül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'e vastu, samuti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini vastavalt veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Histophilus somni* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi. Näidatud on tulatromütsiini *in vitro* toimet lammastel kõige sagedamini nakkusliku pododermatiidiga (sõramädanikuga) seostatud bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus*'e (vir) vastu.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime kõige sagedamini veiste nakkusliku keratokonjunktiviidiga (IBK) seotud bakteriaalse patogeeni *Moxarella bovis*'e vastu.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida* ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatromütsiinitundlikkuse kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtused $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendavad patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib tekkida ribosomaalset RNA-d (rRNA) kodeerivate geenide või mõnede ribosomaalseid valke kodeerivate geenide mutatsioonide; 23S rRNA seondumiskoha ensümaatiliste muutuste (metülatsioonil), mis tavaliselt põhjustab ristresistentsuse linkoosamiidide ja B grupi streptogramiinidega (MLS_B resistentsus); ensümaatilise inaktiveerimisega või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla olemuslik või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosomaalne või plasmiidkodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete ning konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. Lisaks võib *Mycoplasma* genoomset plastilisust suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on eksperimentaalsetes uuringutes demonstreeritud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiidid) apoptoosi (programmeeritud rakusurm) ja apoptootiliste rakkude hävitamist makrofaagide poolt. See vähendab põletikku soodustavate mediaatorite: leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ning kutsub esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi, lipoksiin A4, tootmise.

4.3 Farmakokineetika

Tulatromütsiini manustamisel veistele ühekordse subkutaanse annusena 2,5 mg 1 kg kehamassi kohta iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetikat kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes ulatuslik jaotumine ja aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) oli umbes 0,5 $\mu\text{g/ml}$; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsuhomogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud

tulatromütsiini märkimisväärne akumuleerumine neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini kontsentratsiooni kopsus *in vivo* kindlaks tehtud. Tippkontsentratsioonile järgnes aeglane süsteemne vähenemine, eritumise poolväärtusaeg plasmas ($t_{1/2}$) oli ligikaudu 90 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli vähene, umbes 40%. Püsikontsentratsiooni jaotusruumala (V_{SS}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 11 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist veistel oli ligikaudu 90%

Tulatromütsiini manustamisel sigadele ühekordse intramuskulaarse annusena iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes ulatuslik jaotumine ja aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) oli umbes 0,6 µg/ml; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsuhomogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumuleerumine neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini kontsentratsiooni kopsus *in vivo* kindlaks määratud. Tippkontsentratsioonile järgnes aeglane süsteemne vähenemine, eritumise poolväärtusaeg plasmas ($t_{1/2}$) oli ligikaudu 91 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli vähene, umbes 40%. Püsikontsentratsiooni jaotusruumala (V_{SS}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist sigadel oli ligikaudu 88%.

Lammastel oli tulatromütsiini farmakokineetiline profiil pärast ühekordset manustamist annuses 2,5 mg 1 kg kehamassi kohta järgmine: maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) oli 1,19 µg/ml, see saavutati ligikaudu 15 minutit (T_{max}) pärast manustamist ja eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 69,7 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli umbes 60–75%. Püsikontsentratsiooni jaotusruumala (V_{SS}) pärast intravenooset manustamist oli 31,7 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist lammastel oli 100%.

5. FARMATSEUTILISED ANDMED

5.1 Kokkusobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

5.2 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

5.3 Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Vahetu pakend: läbipaistvast klaasist viaalid (I tüüpi) klorobutüülist punnkorgi ja alumiiniumist kinnitusega.

Pakendi suurus: pappkarp ühe viaaliga.

Viaali suurused: 50 ml, 100 ml, 250 ml ja 500 ml.
500 ml viaale ei tohi kasutada sigadel ja lammastel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

5.5 Erinõuded kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme.

6. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bimeda Animal Health Limited

7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

2254

8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 22.09.2020

9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2023

10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravimina väljastatav veterinaarravim.

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).