

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Macrotil Oral, 250 mg/ml suukaudse lahuse kontsentraat vasikatele, sigadele, kanadele ja kalkunitele

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab:

#### Toimeaine:

Tilmikosiin (tilmikosiinfosfaadina) 250 mg

#### Abiained:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis	Kvantitatiivne koostis, kui see teave on oluline veterinaarravimi nõuetekohaseks manustamiseks
Propüülgallaat (E310)	0,2 mg
Dinaatriumedetaat (E386)	2,2 mg
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)	
Puhastatud vesi	

Kollane kuni merevaikkollane läbipaistev lahus.

### 3. KLIINILISED ANDMED

#### 3.1 Loomaliigid

Veis (vasikad vatsaseede eelsel perioodil), siga, kana (välja arvatud kanad, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks) ja kalkun.

#### 3.2 Näidustused loomaliigiti

Vasikas: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis*'e ja *M. dispar*'i ja teiste tilmikosiini suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ravi.

Siga: *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* ja teiste tilmikosiini suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ravi.

Kana: *Mycoplasma gallisepticum*'i ja *Mycoplasma synoviae* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ravi.

Kalkun: *Mycoplasma gallisepticum*'i ja *Mycoplasma synoviae* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ravi.

#### 3.3 Vastunäidustused

Mitte lubada juua hobustel ja teistel hobuslastel tilmikosiini sisaldavat joogivett.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust tilmikosiini või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

### 3.4 Erihoiatused

Oluline teave: enne manustamist tuleb ravim lahjendada.

Siga, kana, kalkun: õige annuse tagamiseks tuleb jälgida tarbitava joogivee kogust. Kui tarbitud joogivee kogus ei vasta arvutamisel kasutatud vee kogusele, tuleb ravimi kontsentratsioon joogivees korrigeerida nii, et loomad tarbiks ravimit soovitatud annuses. Alternatiivina kasutada mõnda muud sobivat ravimit.

### 3.5 Ettevaatusabinõud

#### Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Ainult suukaudseks manustamiseks.

Ravim sisaldab dinaatriumedetaati; mitte süstida.

Mitte kasutada tilmikosiini hea tootmistava asendusena.

Ägedate nakkuste ja tugevalt vähenenud joogivee tarbimisega loomi tuleb ravida sobiva ravimiga parenteraalselt.

Laiem kasutamine, sealhulgas kasutamine, mis erineb ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatust, võib suurendada tilmikosiini suhtes resistentsete bakterite levimust. Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel.

Ravimit sisaldav vesi tuleb iga 24 tunni järel uuendada.

Ravimit sisaldav piimaasendaja tuleb iga 7 tunni järel uuendada.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke kehtivaid antimikrobiaalse ravi printsiipe.

#### Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Veterinaarravim võib põhjustada ärritust. Makroliidid, nagu tilmikosiin, võivad süstimisel, sissehingamisel, allaneelamisel, nahale või silma sattumisel põhjustada ülitundlikkust (allergiat). Ülitundlikkus tilmikosiini suhtes võib viia ristuva reaktsioonini teiste makroliidide suhtes ja vastupidi. Mõnikord võivad allergilised reaktsioonid nendele ainetele olla tõsised ja seetõttu tuleb otsest kontakti nendega vältida.

Et vältida ravimit sisaldava joogivee/piimaasendaja valmistamise käigus ravimiga kokkupuutumist, tuleb kanda kombinesooni, kaitseprille ja kaitsekindaid. Veterinaarravimi käsitlemise ajal mitte süüa, juua ega suitsetada. Pärast kasutamist pesta käed.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel loputada suud kohe veega ja pöörduda kohe arsti poole. Juhuslikul ravimi sattumisel nahale pesta põhjalikult seebi ja veega. Juhuslikul ravimi silma sattumisel loputada silmi kohe jooksva vee all.

Inimesed, kes on tilmikosiini suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Kui teil tekivad pärast ravimiga kokkupuutumist sümptomid nagu nahalööve, pöörduda arsti poole ja näidata talle käesolevat hoiatust. Näo, huulte ja silmalaugude turse või hingamisraskused on tõsised sümptomid ning nõuavad viivitamatut arstiabi.

#### Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ravitud loomade sõnnikut ei tohi laotada järjestikustel aastatel samale põllule.

### 3.6 Kõrvaltoimed

Veis (vasikad vatsaseede eelsel perioodil), siga, kana (välja arvatud kanad, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks) ja kalkun:

Väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud):	Veetarbimise vähenemine
---	-------------------------

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

### 3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Tilmikosiini ohutus suguloomadel ei ole tõestatud.

### 3.8 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

### 3.9 Manustamisviis ja annustamine

Suukaudseks manustamiseks. Ravim tuleb enne manustamist lahjendada joogivees (sead, kanad, kalkunid) või piimaasendajas (vasikad).

#### Veis (vasikas vatsaseede eelsel perioodil)

Ainult piimaasendajas lahustatuna 12,5 mg tilmikosiini 1 kg kehamassi kohta 2 korda ööpäevas 3...5 päeva järjest, st 1 ml ravimit 20 kg kehamassi kohta.

#### Siga

15...20 mg tilmikosiini 1 kg kehamassi kohta ööpäevas 5 päeva järjest, mis vastab 200 mg tilmikosiinile ühe liitri joogivee kohta (80 ml ravimit 100 liitri kohta).

#### Kana

15...20 mg tilmikosiini 1 kg kana kehamassi kohta ööpäevas 3 päeva järjest, mis vastab 75 mg tilmikosiinile ühe liitri joogivee kohta (30 ml ravimit 100 liitri kohta).

#### Kalkun

10...27 mg tilmikosiini 1 kg kalkuni kehamassi kohta ööpäevas 3 päeva järjest, mis vastab 75 mg tilmikosiinile ühe liitri joogivee kohta (30 ml ravimit 100 liitri kohta).

Üks 240 ml pudel on piisav 300 liitri ravimit sisaldava joogivee valmistamiseks sigadele või 800 liitri ravimit sisaldava joogivee valmistamiseks kanadele ja kalkunitele.

Üks 240 ml pudel on piisav ravimit sisaldava piimaasendaja valmistamiseks 12 kuni 20 (olenevalt ravikuuri pikkusest) 40 kg kehamassiga vasikale.

Ravimit sisaldava joogivee tarbimine oleneb loomade kliinilisest seisundist. Õige annuse saavutamiseks tuleb tilmikosiini kontsentratsiooni vastavalt kohandada.

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata loomade kehamass, et vältida alaannustamist.

### 3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Üleannustamise sümptomeid, välja arvatud piima tarbimise mõningane vähenemine, pole täheldatud vasikatel, kes said 2 korda ööpäevas maksimaalsest soovitatavast annusest 5 korda suuremaid annuseid või ravi maksimaalsest soovituslikust ravi kestusest kaks korda pikemal perioodil.

Sigadele sellise joogivee andmisel, mis sisaldab 300 või 400 mg tilmikosiini ühe liitri kohta (vastab 22,5...40 mg/kg sea kehamassi kohta ehk soovituslikust kontsentratsioonist 1,5...2 korda suuremale kontsentratsioonile), on sageli täheldatud vee tarbimise vähenemist. Kuigi tegu on tilmikosiini tarbimise iseenesliku piiramisega, võib see äärmuslikel juhtudel põhjustada loomade dehüdreerumist. Selle kompenseerimiseks võib kõrvaldada ravimit sisaldav joogivesi ja asendada see ravimit mittesisaldava joogiveega.

Üleannustamise sümptomeid ei ole täheldatud kanadel, kellele anti 5 päeva joogivett, mille tilmikosiini sisaldus oli kuni 375 mg liitri kohta (vastab 75...100 mg/kg kehamassi kohta ehk soovituslikult annusest 5 korda suurema annusega). Igapäevane ravi annuses 75 mg liitri kohta (vastab maksimaalsele soovitatud annusele) 10 päeva jooksul põhjustas vedelama väljaheite.

Üleannustamise sümptomeid ei ole täheldatud kalkunitel, kellele anti 3 päeva joogivett, mille tilmikosiini sisaldus oli kuni 375 mg liitri kohta (vastab 50...135 mg/kg kehamassi kohta ehk soovituslikult annusest 5 korda suurema annusega). Üleannustamise sümptomeid ei täheldatud ka igapäevasel ravil annuses 75 mg liitri kohta (vastab maksimaalsele soovitatud annusele) 6 päeva jooksul.

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

Ei rakendata.

### **3.12 Keelujad**

Veis: lihale ja söödavatele kudedele: 42 päeva.  
Siga: lihale ja söödavatele kudedele: 14 päeva.  
Kana: lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.  
Kalkun: lihale ja söödavatele kudedele: 19 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.  
Mitte kasutada 14 päeva jooksul enne munemisperioodi algust.  
Mitte kasutada lakteerivatel loomadel.

## **4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE**

### **4.1 ATCvet kood: QJ01FA91**

### **4.2 Farmakodünaamika**

Tilmikosiin on poolsünteetiline makroliidide rühma kuuluv antibiootikum. Arvatakse, et see mõjutab bakterite valgusünteesi. Tilmikosiin on bakteriostaatiline, kõrgetes kontsentratsioonides bakteritsiidne. Tilmikosiini antibakteriaalne toime avaldub peamiselt grampositiivsete mikroorganismide, teatud gramnegatiivsete mikroorganismide ja *Mycoplasma* spp vastu, mis pärinevad veistelt, sigadelt ja lindudelt. Tilmikosiini antibakteriaalset toimet on tõestatud järgnevate mikroorganismide vastu:

Siga: *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Kana (broilerid ja noorkanad) ja kalkun: *Mycoplasma gallisepticum*'i ja *Mycoplasma synoviae*

Veis (vasikad vatsaseede eelsel perioodil): *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis*'e ja *M. dispar*'i

Teaduslike uuringute põhjal arvatakse, et makroliidid käituvad looma immuunsüsteemiga sünergiliselt. Makroliidid võimendavad bakterite hävitamist fagotsüütide poolt. On näidatud, et tilmikosiin inhibeerib *in vitro* PRRS viirust alveolaari makrofaagides sõltuvalt ravimi kogusest.

Tilmikosiini, teiste makroliidide ja linkomütsiini vahel on täheldatud ristresistentsust.

Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (CLSI) tõlgendamiskriteeriumiteks tilmikosiini toimele veise päritolu *M. haemolytica* ja konkreetselt veiste respiratoorse haiguse suhtes on seatud järgmiselt:  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$  = tundlik,  $16 \mu\text{g/ml}$  = mõõdukalt tundlik ja  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  = resistentne. Prantsusmaa Mikrobioloogia Ühingu (CA-SFM) 2018. aasta andmetel on tilmikosiini tundlikkuse piirmäärad veise päritolu *Pasteurellaceae* jaoks järgmised:  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$  = tundlik ja  $> 16 \mu\text{g/ml}$  = resistentne.

CLSI tõlgendamiskriteeriumid sea päritolu *P. multocida* ja *A. pleuropneumoniae*, konkreetselt sigade respiratoorse haiguse suhtes, on järgmised:  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$  = tundlik ja  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  = resistentne.

Mükoplasmade suhtes käesoleval ajal tõlgendamiskriteeriumid puuduvad.

Euroopas haigetelt loomadelt isoleeritud haigusetekitajate MIK andmed on toodud allolevas tabelis:

Bakteri liik	Piirkond	Periood	Isolaatide arv	MIK vahemik ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIK <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ref
<b>Veised</b>							
<i>Mannheimia haemolytica</i>	EL	2009–2012	149	1 – 64	8	16	(1)
	Tšehhi	2017	26	n.d.	4	> 64	(2)
<i>Pasteurella multocida</i>	EL	2009–2012	134	0,5 – 128	4	8	(1)
	Tšehhi	2017	41	n.d.	4	16	(2)
<i>Mycoplasma bovis</i>	Ungari	2010–2013	35	$\leq 0,5 - \geq 128$	$\geq 128$	$\geq 128$	(3)
	Prantsusmaa	2010–2012	46	$\geq 128$	$\geq 128$	$\geq 128$	(4)
	Holland	2008–2014	56	64 – > 1024	512	1024	(5)
<b>Sead</b>							
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Ungari, Slovakkia, Tšehhi	2015–2016	44	$\leq 0,25 - \geq 64$	2	4	(6)
<i>Pasteurella multocida</i>	EL	2009–2012	152	1 – 32	8	16	(1)
	Tšehhi	2017	31	n.d.	8	16	(2)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	EL	2009–2012	158	2 – 32	16	16	(1)
	Tšehhi	2017	27	n.d.	8	16	(2)
<b>Kanad ja kalkunid</b>							
<i>Mycoplasma synoviae</i>	Itaalia, Hispaania, Belgia	2009–2013	16	$0,06 - \geq 8$	0,5	$\geq 8$	(7)
	Kesk- ja Ida-Euroopa	2002–2017	41	$\leq 0,25 - 64$	$\leq 0,25$	1	(8)

n.d. – kindlaks määramata (*not determined*); (1) Veterinary Microbiology 2016, 194:11-22; (2) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část I; (3) BMC Veterinary Research 2014, 10:256; (4) PLoS ONE 2014, 9:e87672; (5) Veterinary Microbiology 2016, 189:1-7; (6) PLoS ONE 2018, 13:e0209030; (7) Microbial Drug Resistance 2015, 21:581-589; (8) BMC Veterinary Research 2017, 13:342.

### 4.3 Farmakokineetika

Samal ajal kui tilmikosiini kontsentratsioon veres on madal, koguneb tilmikosiin pH-st sõltuvalt põletikuliste kudede makrofaagidesse.

Sead: pärast viiepäevast 200 mg tilmikosiini/l sisaldava joogivee suukaudset manustamist oli keskmine toimeaine kontsentratsioon kopsukoos 1,44 µg/ml, alveolaarsetes makrofaagides 3,8 µg/ml ja bronhide epiteelis 7,4 µg/g.

Kodulinnud: juba kuus tundi pärast 75 mg tilmikosiini/l sisaldava joogivee suukaudset manustamist oli keskmine toimeaine kontsentratsioon kopsukoos 0,63 µg/g ja alveolaarsetes koes 0,30 µg/g. 48 tundi pärast ravi algust oli tilmikosiini kontsentratsioon kopsukoos 2,3 µg/g ja alveolaarsetes koes 3,29 µg/g.

Vasikad: juba kuus tundi pärast 25 mg tilmikosiini/kg kehamassi kohta päevas sisaldava piimaasendaja suukaudset manustamist oli keskmine toimeaine kontsentratsioon kopsukoos 3,1 µg/g. 78 tundi pärast ravi algust oli tilmikosiini kontsentratsioon kopsukoos 42,7 µg/g. Ravitoimet avaldavat tilmikosiini kontsentratsiooni täheldati kuni 60 tundi pärast ravi.

Kalkunid: pärast viiepäevast 75 mg tilmikosiini/l sisaldava joogivee suukaudset manustamist oli keskmine toimeaine kontsentratsioon kopsukoos 1,89 µg/ml, õhukottide koes 3,71 µg/ml ja plasmas 0,02 µg/g. Kõrgeim keskmine tilmikosiini kontsentratsioon kopsukoos oli 2,19 µg/g, mis mõõdeti kuuendal päeval; õhukottide koes oli vastav näitaja 4,18 µg/g, mis mõõdeti teisel päeval, ja plasmas 0,172 µg/g, mis mõõdeti kolmandal päeval.

## **5. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **5.1 Kokkusobimatus**

Ei ole teada.

### **5.2 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast joogivees manustamiskõlblikuks muutmist: 24 tundi.

Kõlblikkusaeg pärast piimaasendajas manustamiskõlblikuks muutmist: 7 tundi.

### **5.3 Säilitamise eritingimused**

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis**

Suure tihedusega polüetüleenist pudelid polüetüleenist keeratava korgiga mis sisaldavad 240 ml suukaudset lahust.

### **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**

Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS

## **7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

2157

## **8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 02.04.2019

## **9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2025

## **10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON**

Retseptiravim.

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