

VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

V/NRP/14/0064

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

LV Macrolan 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, kazām, aitām un cūkām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur:

Aktīvā viela:

Tilozīns (tilozīna tartrāta veidā) 200 mg

Palīgvielas:

Benzilspirts (E1519) 10,5 mg

Propilēnglikols (E1520) 0,2 ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, gaiši dzeltens šķīdums injekcijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Liellopi, kazas, aitas, cūkas.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Gastrointestinālā un respiratorā trakta infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret tilozīnu jutīgas baktērijas - *Campylobacter*, *Mycoplasma*, *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Treponema* spp., *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Erysipelothrix*, *Spirochaetes*, *Fusiformis*, *Chlamydia* liellopiem, kazām, aitām un cūkām.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret tilozīnu, citām makrolīdu grupas zālēm vai pret kādu no plīgvielām.

Nelietot zirgu dzimtas dzīvniekiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Ievadīt ne vairāk kā 5 ml zāļu vienā un tajā pašā injekcijas vietā cūkām, un ne vairāk kā 10 ml zāļu vienā un tajā pašā injekcijas vietā liellopiem.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Lietojošajiem šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi. Kad vien iespējams, zāļu lietošana jāpamato ar ierosinātāja jutības testa rezultātiem.

Ja tas nav iespējams, ārstēšanai jābūt pamatotai ar vietējo (reģionālo, saimniecības) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutību.

Lietojot veterinārās zāles atšķirīgi no zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kas rezistentas pret tilozīnu un iespējamās krusteniskās rezistences dēļ samazināt ārstēšanas efektivitāti, ja izmanto citas makrolīdu grupas antibiotikas.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) pašinjicēšana, norīšana, saskare ar ādu vai acīm, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam. Personām ar pastiprinātu jutību pret makrolīdiem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Ir ziņots par alerģiskām reakcijām pret tilozīnu. Šīs veterinārās zāles jālieto piesardzīgi, ievērojot visus piesardzības pasākumus. Nomazgāt rokas pēc šo veterināro zāļu ievadīšanas. Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Iespējamās:

- hipersensitivitātes reakcijas,
- lokālas pārejošas reakcijas - sāpes un/vai pietūkums,
- sāpes pakrūtē, vemšana, diareja, anoreksija,
- taisnās zarnas gļotādas tūska, neliela ānusa izvirzīšanās ar niezi, eritēma un diareja cūkām.

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Grūsnības laikā lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas. Drīkst lietot laktācijas laikā.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga tilozīna un penicilīna vai baktericīdo antibiotiku lietošana var radīt šo veterināro zāļu antagonistiskas reakcijas. Nelietot kombinācijā ar penicilīniem, cefalosporīniem, hinoloniem un ciklosporīniem.

4.9 Devas un lietošanas veids

Intramuskulārai lietošanai.

Liellopiem, aitām, kazām un cūkām: 5–10 mg tilozīna/kg ķermeņa svara, kas atbilst 2,5 - 5 ml šķīduma injekcijām/100 kg ķermeņa svara 3–5 dienas pēc kārtas.

Aitām ar ķermeņa svaru lielāku par 50 kg, zāles ir jāievada divās injekciju vietās (vienā injekcijas vietā drīkst ievadīt ne vairāk kā 2,5 ml zāļu).

Pēc iespējas precīzāk jānosaka dzīvnieka ķermeņa svars, lai izvairītos no pārāk mazas devas lietošanas. Ievadīt ne vairāk kā 5 ml zāļu vienā un tajā pašā injekcijas vietā cūkām un ne vairāk kā 10 ml zāļu vienā un tajā pašā injekcijas vietā liellopiem.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Ziņots par šoka un nāves gadījumiem sivēniem, kuriem ievadīta pārāk liela tilozīna deva. Ievadot intramuskulāri, tilozīna LD₅₀ ir apmēram 1 g/kg ķermeņa svara cūkām. Nepārsniegt ieteiktās devas.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Gaļai un blakusproduktiem:

Liellopi: 21 diena,

Cūkas, kazas: 14 dienas,
Aitas: 42 dienas.

Pienam:
Liellopi, kazas: 96 stundas,
Aitas: 108 stundas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi.
ATĶ vet kods: QJ01FA90.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Tilozīns ir makrolīdu grupas antibiotika ar bakteriostatisku iedarbību galvenokārt pret grampozitīvām baktērijām, struktūras ziņā tilozīns ir līdzīgs eritromicīnam.

Tilozīnam piemīt bakteriostatiska iedarbība galvenokārt pret grampozitīvām baktērijām - *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia spp*, *Spirochetes*, *Rickettsia*, *Treponema*, *Staphylococcus*, *Streptococcus spp*, tajā skaitā pret daudzām penicilīna rezistentām baktērijām, kuras producē beta-laktamāzi, pret dažām anaerobām baktērijām, kā arī pret dažām gramnegatīvām baktērijām - *Bordetella bronchiseptica*, *Campylobacter*, *Pasteurella spp*. Cūkām visjutīgākās baktērijas pret tilozīnu ir *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus aureus* un *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Makrolīdi iekļūst baktēriju šūnās un bloķē proteīnu sintēzi, atgriezeniski saistoties ar S ribosomu subvienībām. Tilozīns bloķē arī saistīto aminoacil-tRNS. Makrolīdu iedarbība ir bakteriostatiska pie minimālām koncentrācijām, bet lielā koncentrācijā makrolīdi darbojas baktericīdi.

5.2 Farmakokinētiskie dati

5.2.1 Absorbcijas ātrums un ekstensitāte

Parasti tilozīnu lieto intramuskulāru injekciju veidā. Pēc parenterālas ievadīšanas tilozīns ātri absorbējas. Cūkām pēc intramuskulāras injekcijas sekojošā devā: 10 mg/kg ķermeņa svara, tilozīna maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 0,3-3 stundu laikā, bioizmantojamība bija 95% no ievadītās devas. Mazajiem atgremotājiem pēc intramuskulāras injekcijas sekojošā devā: 15 mg/kg ķermeņa svara, tilozīna koncentrācija 2,08 µg/ml (Nūbijas kazām) un 2,58 µg/ml (tuksneša aitām) plazmā tika sasniegta, attiecīgi, 3,8 un 3,3 stundu laikā. Bioizmantojamība no ievadītās tilozīna devas bija 84 % (Nūbijas kazām) un 73 % (tuksneša aitām). Cits pētījums liecina, ka zemākā bioizmantojamība tilozīna tartrātam, kurš ievadīts intramuskulāri, kazām bija 72,6 %. Teļiem pēc intramuskulāras injekcijas sekojošā devā: 17,66 mg/kg ķermeņa svara, tilozīna maksimālā koncentrācija (2,07-2,3 µg/ml) tika novērota 2 stundas pēc injekcijas. Kad teļiem tika ievadīta tilozīna deva 25 mg/kg ķermeņa svara, tilozīna maksimālā koncentrācija (2,07-4,7 un 1,25-2,8 µg/ml) tika sasniegta 2 un 8 stundas pēc, attiecīgi, intramuskulāras vai subkutānas injekcijas. Citā pētījumā tika konstatēts, ka liellopiem pēc tilozīna intramuskulāras injekcijas maksimālā koncentrācija tika novērota 5-6 stundas pēc injekcijas, bioizmantojamība asinsritē bija 70-80 % no ievadītās devas. Kādā salīdzinošā farmakokinētiskā pētījumā liellopiem un bifeļiem (*Bubalus bubalis*) netika atrastas būtiskas atšķirības tilozīna kinētikā, kurš ievadīts intramuskulāri tartrāta formā 10 mg/kg ķermeņa svara devā un abām sugām tika novērota maksimālā koncentrācija plazmā (0,65 µg/ml liellopiem pēc 1 stundas un 0,47 µg/ml bifeļiem pēc 0,85 stundas).

5.2.2 Izplatīšanās organismā

Tilozīns ir vāja organiska bāze (pKa = 7,73) ar augstu šķīdību lipīdos, tāpēc tas labi sadalās dzīvnieku orgānos un audos. Pēc sistēmiskas ievadīšanas tilozīns plaši izplatās pa visu organismu, izņemot centrālo nervu sistēmu. Izplatības apjoms maza auguma dzīvniekiem ir 1,7 l/kg. Tilozīns nokļūst pienā, kur tā koncentrācija ir apmēram 20% no koncentrācijas, kādā tilozīns atrodams serumā. Pateicoties jonu filtrēšanai un augstai šķīdībai lipīdos, makrolīdi parasti audos ir augstākā koncentrācijā nekā serumā. Teļiem tilozīna koncentrācija plaušu audos pēc intramuskulāras ievadīšanas 2-36 stundu laikā sasniedz daudz reizes augstāku līmeni nekā serumā. Tilozīna izkļiedes apjoms 7 nedēļas veciem teļiem ir 2,5 l/kg

un 1,1 l/kg govīm. Tilozīna izkliedes apjoms pēc intramuskulāras ievadīšanas bifeļiem bija $1,91 \pm 0,12$ l/kg, bet liellopiem – $1,33 \pm 0,09$ l/kg. Teļiem ar inducētu pneimoniju tilozīna izkliedes apjoms bija 2480 ± 294 l/kg. Pēc intravenozas tilozīna ievadīšanas cūkām 14,6 un 9,7 l/kg, respektīvi, apstiprina šo veterināro zāļu izplatīšanos perifērajos organisma audos. Tilozīna spēju iziet cauri bioloģiskajām membrānām sekmē zema vai vidēji augsta piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām. Pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka koeficienti tilozīna piesaistei pie olbaltumvielām ir: 33,5-44 % govīm, 37,6 % kazām un 38-45,4 % aitām.

5.2.3 Metabolisms

Tilozīns satur galvenokārt tilozīnu A (faktors A), bet mainīgā daudzumā arī tilozīna faktoru B (desmikozīnu), tilozīna faktoru C (makrozīnu) un tilozīna faktoru D (relomicīnu). Lielāko daļu mikrobioloģiskās aktivitātes veic tilozīns A (parasti apmēram 90 %). Tilozīna faktoriem B, C, D un dihidrodesmikozīnam (metabolīts) piemīt attiecīgi ap 50 %, 70 %, 30 % un 15 % no tilozīna A aktivitātes. Primārā tilozīna vielmaiņa notiek aknās.

In vitro pētījumā ar aknu mikrosomām, kuras izolētas no trušiem, konstatēts, ka tilozīnam piemīt izteikta spēja saistīties ar citohromu P450-3A, veidojot vielmaiņas starpproduktu kompleksus. Kazām un liellopiem tilozīns ir vājš citohroma P450-3A inhibitors, bet 12β -OH-testosterona veidošanos inhibē tikai augsta tilozīna koncentrācija ($125 \mu\text{M}$). Pēc iekšķīgas ievadīšanas kopā ar barību devā 110 mg 14C-tilozīna uz kg ķermeņa svara 1 reizi dienā trīs dienas pēc kārtas, tilozīns C un dihidrodesmikozīns (DDM) uzrāda 15 % atliekvielas aknās.

5.2.4 Eliminācija

Tilozīna eliminācija notiek galvenokārt ar žulti, bet tas tiek izvadīts arī ar urīnu un pienu. 20-40 % apmērā tilozīns tiek izvadīts caur nierēm, un 7-10 % apmērā ar fēcēm neizmainītā veidā. Tilozīna pusizdalīšanās periods jaundzimušiem teļiem ir 2,3 h, teļiem sākot no 1 nedēļas vecuma līdz 9 mēnešiem: 1-1,5 h, govīm 1,6 h. Tilozīna izdalīšanās notiek ar ātrumu 23,7 ml/min/kg 7 nedēļas veciem teļiem, un 7,8 ml/min/kg govīm. Cūkām tilozīna pusizdalīšanās laiks pārsniedz 24 stundas pēc intramuskulāras ievadīšanas devā 10 mg/kg ķermeņa svara. Tilozīna pilnīga izdalīšanās 7 nedēļu veciem teļiem ir 23,7 ml/min/kg, govīm 7,8 ml/min/kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Benzilspirts (E1519)
Nātrija citrāts
Dinātrija edetāts
Boraks
Propilēnglikols (E1520)
Ūdens injekcijām

6.2 Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 2 nedēļas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C . Pēc atvēršanas uzglabāt ledusskapī ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).
Uzglabāt sausā vietā. Sargāt no tiešiem saules stariem. Uzglabāt cieši noslēgtā flakonā.

6.5 Tiesā iepakojuma veids un saturs

100 ml brūns, II tipa stikla flakons, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu un ievietots kartona kastītē.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Interchemie werken “De Adelaar” Eesti AS
Vanapere tee 14, Püünsi village
Viimsi, 74013 Harjumaa
Igaunija
Tel: +372 6 005 005

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

V/NRP/14/0064

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 31/10/2014
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 04/06/2019

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2020

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNICĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Recepšu veterinārās zāles.