

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Macrotil, 300 mg/ml süstelahus veistele ja lammastele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

Tilmikosiin 300,0 mg

Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Veis, lammas.

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Veis

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida* põhjustatud veiste respiratoorhaiguse ravi.
Interdigitaalse nekrobatsilloosi ravi.

Lammas

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi.
Dichelobacter nodosus'e ja *Fusobacterium necrophorum*'i põhjustatud sõramädaniku ravi.
Staphylococcus aureus'e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud lammaste ägeda mastiidi ravi.

4.3. Vastunäidustused

Mitte manustada intravenoosselt.

Mitte manustada intramuskulaarselt.

Mitte manustada talledele kehamassiga vähem kui 15 kg.

Mitte manustada primaatidele.

Mitte manustada sigadele.

Mitte manustada hobustele ega eeslitele.

Mitte manustada kitsedele.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik millis(t)e abiaine(te) suhtes.

4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Lammas

Kliinilised uuringud ei näidanud *Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud ägeda mastiidiga lammastel bakterioloogilist paranemist.

Mitte manustada lammastele kehamassiga vähem kui 15 kg üleannustamise mürgistusohu tõttu.

Üleannustamise vältimiseks on tähtis lammaste kehamass täpselt kindlaks määrata. Täpset annustamist hõlbustab 2 ml või väiksema süstla kasutamine.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

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

Iseendale süstimise vältimiseks mitte kasutada automaatsüstlaid.

Ravimit tuleb kasutada ainult vastavalt mikroobide antibiootikumitundlikkuse testidele.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ohutushoiatused kasutajale:

TILMIKOSIINI SÜSTIMINE INIMESELE VÕIB LÕPPEDA SURMAGA – TULEB OLLA ÄÄRMISELT ETTEVAATLIK, ET VÄLTIDA JUHUSLIKKU SÜSTIMIST ISEENDALE, NING TULEB TÄPSELT JÄRGIDA ALLPOOL ESITATUD MANUSTAMISJUHENDEID JA NÕUANDEID

- Seda ravimit tohib manustada loomale ainult veterinaararst.
- Macrotil'iga täidetud süstalt kaasas kandes ei tohi nõel olla süstlaga ühendatud. Nõela võib süstla külge ühendada ainult süstla täitmiseks või süstimiseks. Muude tegevuste ajal peavad süstal ja nõel alati eraldi olema.
- Mitte kasutada automaatsüstalt.
- Veenduda, et loomad on nõuetekohaselt fikseeritud, kaasa arvatud läheduses olevad teised loomad.
- Mitte töötada Macrotil kasutamisel üksi.
- Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale PÕÖRDUDA VIIVITAMATULT ARSTI POOLE ja võtta kaasa pudel või pakendi infoleht. Süstekohale panna külm kompress (mitte vahetult jääd).

Täiendavad ohutushoiatused kasutajale:

- Vältida ravimi kokkupuudet naha ja silmadega. Pritsmet tuleb nahalt või silmadest kohe veega maha pesta.
- Kokkupuude nahaga võib ravim põhjustada ülitundlikkust. Pärast kasutamist pesta käed.

ARSTILE:

TILMIKOSIINI SÜSTIMINE INIMESTELE ON PÕHJUSTANUD SURMAJUHTUMEID.

Avaldab toksilist toimet südamele ja veresoontkonnale ning see toksilisus võib olla põhjustatud kaltsiumikanali blokaadist. Kaltsiumkloriidi intravenoosset manustamist tuleks kaaluda vaid sel juhul, kui on kinnitust leidnud kokkupuude tilmikosiiniga.

Uuringutes koertega kutsus tilmikosiin esile negatiivse inotroopse toime koos sellest tuleneva tahhükardiaga ning süsteemse arteriaalse vererõhu languse ja arteriaalse pulsi aeglustumise.

MITTE MANUSTADA ADRENALIINI EGA BEETAADRENERGILISI ANTAGONISTE, NÄITEKS PROPRANOLOOLI.

Sigadel suurendab adrenaliin tilmikosiinist põhjustatud surmajuhtumite tõenäosust.

Koertel avaldas ravi intravenoosse kaltsiumkloriidiga positiivset toimet vasaku vatsakese inotroopsele seisundile ning vähendas mõningal määral vaskulaarset vererõhku ja tahhükardiat. Prekliinilised andmed ja eraldiseisev kliiniline aruanne näitavad, et kaltsiumkloriidi infusioon võib aidata inimesel tilmikosiini põhjustatud muutusi vererõhus ning pulsisageduses tagasi pöörata. Võib kaaluda ka dobutamiini manustamist selle positiivsete inotroopsete mõjude tõttu, kuigi see tahhükardiat ei mõjuta. Kuna tilmikosiin püsib kudedes mitu päeva, tuleb südame ja veresoonkonna talitlust hoolikalt jälgida ning kasutada sümptomaatilist ravi. Selle ühendiga kokkupuutunud patsientide ravimisel on arstil soovitatav pidada kliinilise ravi suhtes nõu mürgistusteabekeskusega: tel. 16662.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Mõnikord võib süstekohal esineda pehme hajus turse, mis kaob viie kuni kaheksa päevaga. Harvadel juhtudel on täheldatud lamama jäämist, koordinatsioonihäireid ja krampe.

Veiste surmajuhtumeid on esinenud pärast ühekordset intravenoosset manustamist annuses 5 mg 1 kg kehamassi kohta ja pärast ravimi subkutaanset süstimist annustes 150 mg 1 kg kehamassi kohta 72-tunniste intervallidega.

Sigadel on surmajuhtumeid põhjustanud intramuskulaarne süstimine annuses 20 mg 1 kg kehamassi kohta.

Lambad on surnud pärast ühekordset intravenoosset süstimist annuses 7,5 mg 1 kg kehamassi kohta.

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Veterinaarravimi ohutus tiinuse perioodil ei ole piisavalt tõestatud.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mõnel loomaliigil on täheldatud makroliidide koostoimeid ionofooridega.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Ainult subkutaanseks süstimiseks.

Manustada 10 mg tilmikosiini 1 kg kehamassi kohta (mis vastab 1 ml ravimile 30 kg kehamassi kohta).

Veis

Manustamisviis:

Tõmmata vajalik annus pudelist süstlasse ning eemaldada süstal nõela küljest, jättes nõela pudelisse. Kui ravi vajab loomade rühm, soovitakse jätta nõel järgmiste annuste võtmiseks pudelisse. Loom fikseerida ning sisestada teine nõel naha alla süstekohta, eelistatavalt õla taga rinnakorvi joonel asuvasse nahavolti. Ühendada süstal nõelaga ning süstida ravim nahavoldi alumisse ossa. Mitte süstida rohkem kui 20 ml ravimit ühele süstekohale.

Lammas

Manustamisviis:

Üleannustamise vältimiseks tuleb lammaste kehamass võimalikult täpselt kindlaks määrata. Täpset annustamist hõlbustab 2 ml või väiksema süstla kasutamine. Tõmmata vajalik annus pudelist süstlasse ning eemaldada süstal nõela küljest, jättes nõela pudelisse. Lammas fikseerida, kummardudes üle looma, ja sisestada teine nõel naha alla süstekohta, mis peaks olema õla taga rinnakorvi joonel paiknev nahavolt. Ühendada süstal nõelaga ning süstida nahavoldi alumisse ossa. Mitte süstida rohkem kui 2 ml ravimit ühele süstekohale.

Kui 48 tunni jooksul paranemist ei täheldata, tuleb diagnoosi uuesti kinnitada.

Kummikorki tohib nõelaga läbistada maksimaalselt 15 korda.

Vältida kasutamisel saasteainete sattumist pudelisse. Pudelit tuleb kontrollida visuaalselt vöörosakeste sisaldumise ja/või ebanormaalse välimuse suhtes. Kummagi täheldamisel pudel hävitada.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Veistel, kellele süstiti ravimit subkutaanselt 10, 30 ja 50 mg 1 kg kehamassi kohta kolm korda järjest 72-tunniste intervalliga ei põhjustanud surmajuhtumeid. Ootuspäraselt tekkis süstekohal turse. Ainus lahangu täheldatud kahjustus oli müokardi nekroos loomarühmal, keda raviti annusega 50 mg 1 kg kehamassi kohta.

Subkutaanne manustamine annustes 150 mg 1 kg kehamassi kohta 72-tunniste intervallidega põhjustas surma. Täheldati turset süstekohas ning lahkamisel määrati ainsa kahjustusena kindlaks kerge müokardi nekroos. Muud täheldatud sümptomid: liikumiskasvatus, isu langus ja tahhükardia.

Lammastel võivad ühekordsed süstid (ligikaudu 30 mg 1 kg kehamassi kohta) põhjustada hingamissageduse kerget kiirenemist. Suuremad annused (150 mg 1 kg kehamassi kohta) põhjustasid ataksiat, letargiat ja suutmatust pead tõsta.

Surmajuhtumeid esines veistel pärast ühekordset intravenoosset süsti annuses 5 mg 1 kg kehamassi kohta ja lammastel annuses 7,5 mg 1 kg kehamassi kohta.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Veis

Lihale ja söödavatele kudedele: 70 päeva.

Piimale: 36 päeva.

Ravimi manustamisel kinnijäetud lehmadele või tiinetele piimamullikatele (järgides lõiku 4.7 eespool) ei ole lubatud piima tarvitada inimestideks kuni 36 päeva möödumiseni poegimisest.

Lammas

Lihale ja söödavatele kudedele: 42 päeva.

Piimale: 18 päeva.

Ravimi manustamisel kinnijäetud või tiinetele uttedele (järgides lõiku 4.7 eespool) ei ole lubatud piima tarvitada inimestideks kuni 18 päeva möödumiseni poegimisest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid
ATCvet kood: QJ01FA91

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Tilmikosiin on põhiliselt bakteriitsiidne makroliidide rühma kuuluv poolsünteetiline antibiootikum. See mõjutab eeldatavalt valgu sünteesi. Sellel on bakteriostaatiline toime, kuid see võib olla suurtes kontsentratsioonides bakteriitsiidne. Antibakteriaalne toime on valdavalt suunatud grampositiivsete mikroorganismide vastu, millel on teatud gramnegatiivsete mikroorganismide ning veiselt ja lambalt pärineva mükoplasma vastane toime. Eelkõige on toime tõestatud järgmiste mikroorganismide vastu: *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* ja *Mycoplasma*, mis pärinevad veiselt ja lambalt.

Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon, mis on mõõdetud Euroopa välistingimustes esinevatel tüvedel veiste respiratoorhaiguse korral:

Bakteri liik	Piirkond	Periood	Isolaatide arv	MIK (µg/ml) vahemik	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)	Ref
<i>M. haemolytica</i>	EL	2009 – 2012	149	1 – 64	8	16	(1)
	Tšehhi	2017	26	n.d.	4	> 64	(2)
<i>P. multocida</i>	EL	2009 – 2012	134	0,5 – 128	4	8	(1)
	Tšehhi	2017	41	n.d.	4	16	(2)

n.d. – kindlaks määramata (*not determined*); (1) Veterinary Microbiology 2016, 194:11-22; (2) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistenci k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část I.

Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (CLSI) tõlgendamiskriteeriumiteks tilmikosiini toimele veise päritolu *M. haemolytica* ja konkreetset 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. CLSI-l puuduvad käesoleval ajal tõlgendamiskriteeriumid veise päritolu *P. multocida* suhtes, kuid sea päritolu *P. multocida*, konkreetset sigade respiratoorse haiguse suhtes, on need järgmised: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = 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, $> 16 \mu\text{g/ml}$ = resistentne.

Teaduslike andmete põhjal on tõestatud makroliidide sünergiline toime organismi immuunsüsteemiga. Makroliidid aitavad kaasa bakterite hävitamisele fagotsüütide poolt.

Pärast tilmikosiini suukaudset või parenteraalset manustamist on mürgistuse sihtorganiks süda.

Esmane toime südamele seisneb südame löögisageduse suurenemises (tahhükardia) ja kontraktiilsuse vähenemises (negatiivne inotropia). Toksilisus südamele ja veresoonekonnale võib tuleneda kaltsiumikanali blokaadist.

Koortel avaldas ravi CaCl_2 -ga pärast tilmikosiini manustamist vasaku vatsakese inotroopsusele ja teatavatele muutustele vaskulaarses vererõhus ja südame löögisageduses positiivset mõju. Dobutamiin osaliselt tasakaalustas koortel tilmikosiini esilekutsutud negatiivseid inotroopseid toimeid.

Beetaadrenergilised antagonistid, nagu propranolool, süvendasid koortel tilmikosiini negatiivset inotroopset toimet.

Sigadel põhjustas 10 mg tilmikosiini intramuskulaarne süstimine 1 kg kehamassi kohta hingamissageduse kiirenemist, oksendamist ja krampe; annus 20 mg 1 kg kehamassi kohta põhjustas 4 sea hulgast 3 sea surma ja annus 30 mg 1 kg kehamassi kohta põhjustas kõigi 4 uuritud sea surma. 4,5 kuni 5,6 mg tilmikosiini intravenoosne manustamine 1 kg kehamassi kohta, mille järel manustati intravenooselt 2 kuni 6 korda 1 ml epinefriini (1/1000), põhjustas kõigi 6 sea surma. Sead, kellele manustati 4,5 kuni 5,6 mg tilmikosiini 1 kg kehamassi kohta ilma epinefriinita, jäid kõik ellu. Nende tulemuste põhjal võib samaaegne intravenoosne epinefriini manustamine olla vastunäidustatud. Tilmikosiinil on täheldatud ristresistentsust teiste makroliidide ja linkomütsiiniga.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Imendumine:

On tehtud mitu uuringut. Nende tulemuste põhjal on ravimi subkutaansel manustamisel soovitude järgi vasikatele ja lammastele üle dorso-lateraalse rindkere põhilised parameetrid järgmised.

	Annus	T _{max}	C _{max}
Veis:			
Vastsündinud vasikad	10 mg 1 kg kehamassi kohta	1 tund	1,55 µg/ml
Nuumveised	10 mg 1 kg kehamassi kohta	1 tund	0,97 µg/ml
Lammas:			
40 kg loomad	10 mg 1 kg kehamassi kohta	8 tund	0,44 µg/ml
28-50 kg loomad	10 mg 1 kg kehamassi kohta	8 tund	1,18 µg/ml

Jaotumine:

Tilmikosiin jaotub pärast subkutaanset süstimist üle kogu keha, kuid eriti kõrge tase on kopsudes.

Biotransformatsioon:

Moodustub mitu metaboliiti, millest valdav on T1 (N-demetüültilmikosiin). Enamik tilmikosiinist eritub siiski muutumatul kujul.

Eritumine:

Tilmikosiin eritub pärast subkutaanset süstimist põhiliselt sapi kaudu väljaheitesse, kuid väike osa sellest eritub ka uriiniga. Poolväärtusaeg pärast subkutaanset süstimist veistele on 2...3 päeva.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Propüleenglükool

Fosforhape, kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aasta.

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4. Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

50 ml ja 100 ml merevaikkollased II tüüpi klaaspudelid, millel on bromobutüülist punnkorgid ning alumiiniumkatted või alumiinium/polüpropüleenist eemaldatavad katted, pakendatud 1x50 ja 1x100 ml pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele. Veterinaarravimit ei tohi visata heitvette ega äravoolusüsteemidesse.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS

Vanapere tee 14, Püüsi

Viimsi vald

Harjumaa 74013

Eesti

Tel.: +372 6 005 005

Faks: +372 6 005 006

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

2156

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 02.04.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2020

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ravimit võib manustada ainult loomaarst.