

I Lisa

Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviisi, müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamisviis
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis	Subkutaanne süstimine
Belgia	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas	Subkutaanne süstimine
Tšehhi Vabariik	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis	Subkutaanne süstimine
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen SAKSAMAA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis	Subkutaanne süstimine
Prantsusmaa	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex PRANTSUSMAA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis	Subkutaanne süstimine
Kreeka	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas	Subkutaanne süstimine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamisviis
Hispaania	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISPAANIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis	Subkutaanne süstimine
Ungari	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis	Subkutaanne süstimine
Iirimaa	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Ühendkuningriik	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas	Subkutaanne süstimine
Itaalia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITAALIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas, küülik	Subkutaanne süstimine
Holland	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLLAND	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas	Subkutaanne süstimine
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGAL	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis	Subkutaanne süstimine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamisviis
Ühendkuningriik	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL Ühendkuningriik	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas	Subkutaanne süstimine

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Micotil 300 mg/ml Injectie ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Micotil 300 Injectie on süstelahus, mis sisaldab tilmikosiini tugevuses 300 mg/ml. Tilmikosiin on tülosiini sünteesitud makroliidantibiootikum, mille antibakteriaalne spekter on sarnane tülosiini spektriga koos suurendatud aktiivsusega *Pasteurella multocida* ja *Mannheimia haemolytica* vastu. Micotil 300 Injectie ja sarnased nimetused on veterinaarravimid, mis on saanud müügiloo kasutamiseks veistel, lammastel ja küülikutel mitmesuguste tilmikosiini suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatud infektsioonide ravis.

24. aprillil 2012 saatsid Madalmaad Micotil 300 mg/ml Injectie ja sarnaste nimetuste kohta muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 lõike 1 kohaselt veterinaarravimite komiteele / Euroopa Raviametile esildisteatise. Madalmaad tegi esildise Euroopa Liidu liikmesriikide erisuguste riiklike otsuste tõttu, mille tulemusena on Micotil 300 mg/ml Injectie ja sarnaste nimetuste ravimiteabes lahknevasi.

Praeguste ravimi omaduste kokkuvõtete peamised ühtlustamist vajavad osad on seotud

- loomaliikidega,
- näidustustega,
- annustamisega,
- keeluaajaga.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Veised

Tilmikosiini *in vitro* mikrobioloogilised andmed veiste respiratoorsete haiguste Euroopa isolaatide kohta esitati mitme perioodi kohta (2002–2004; 2004–2006 ja 2009–2013). Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC), mis mõõdeti neis isolaatides, ei näidanud *Pasteurella multocida* MIC-väärtuste suurenemist (97% isolaatidest olid tilmikosiini suhtes tundlikud) ning esitatud andmete alusel ei saanud järeldada veiste respiratoorsete haiguste ühe peamise patogeeni resistentsuse suurenemise trendi. Viimase kümne aasta jooksul võis täheldada *Mannheimia haemolytica* isolaatide MIC-väärtuse vähest suurenemist, enamik isolaate (83%) olid tilmikosiini suhtes kliiniliselt tundlikud. Hiljuti isoleeritud Euroopa tüvede MIC₉₀ andmed tuleb lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 5.1 „Farmakodünaamilised omadused”.

Üle 20 aasta tagasi tehtud arvukad väliuuringud, milles kasutati pneumooniasse looduslikult nakatunud eri vanuses vasikaid, näitasid, et tilmikosiin ei ole halvem teistest positiivse kontrolliga ravimist, milleks olid pika toimeajaga antibiootikumid või kahe antibiootikumi kombinatsioonid. Ninast ja kopsukoest võetud proovide bakterioloogilised uuringud näitasid, et vasikatel on pneumoonia peamised põhjustajad *M. haemolytica* ja *P. multocida*.

Veterinaarravimite komitee leidis, et pakutud näidustus „*M. haemolytica* ja *P. multocida* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi” oli andmetega piisavalt tõendatud.

Komitee pidas *Haemophilus*'e (*Actinobacillus*'e) ja *Mycoplasma* kohta esitatud andmeid nende kahe patogeeni põhjendamiseks ebapiisavaks ning müügiloo hoidjad nõustasid *Haemophilus*'e (*Actinobacillus*'e) ja *Mycoplasma* eemaldamisega veiste respiratoorsest näidustusest.

Andmeid termini „kontroll” toetamiseks ei esitatud. Lisaks ei vasta pakutud näidustuse tekst „...ja muud tilmikosiini suhtes tundlikud mikroorganismid” veterinaarravimite komitee aruteludokumendi soovitudele makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide kohta

(EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ ega veterinaarravimite komitee juhistele antimikroobsete ravimite ravimi omaduste kokkuvõtete kohta (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Seetõttu leidis veterinaarravimite komitee olemasolevate andmete alusel, et vastuvõetav ja täpsemalt kirjeldav respiratoorne näidustus veistel soovitatava annuse 10 mg/kg kehamassi kohta on järgmine: „Bakteritega *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida* seostatava veiste hingamisteede haiguse ravi.”

Veiste sõravahe nekrobatsilloosi ravi *in vitro* uuringud näitasid, et v.a treponeemide tekitatud infektsioonid, on nimetatud veiste sõravahe nekrobatsilloosi põhjustavate enamiku patogeenide tüvede MIC-väärtused ($MIK_{50} < 0,25-0,5 \mu\text{g/ml}$) saavutatavad subkutaanses rasvkoos pärast tilmikosiini üht subkutaanset süsti annuses 10 mg/kg kehamassi kohta.

Kliinilistes uuringutes kasutati sõravahe nekrobatsilloosiga looduslikult nakatunud veiseid ilma bakterioloogilise diagnoosita. Soovitatav annus 5–10 mg/kg kehamassi kohta näib olevat õigustatud olemasolevate andmete alusel, kuid farmakoloogilised uuringud kombineerituna *in vitro* MIC-uuringutega viitavad sellele, et sõravahe nekrobatsilloosi raviks veistel tuleks enamiku patogeenide korral eelistada annust 10 mg/kg kehamassi kohta.

Nii otsustas veterinaarravimite komitee olemasolevate andmete alusel, et näidustus „sõravahe nekrobatsilloosi ravi veistel” on vastuvõetav soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta.

Avaldati jääkide vähenemise andmed ja neist tulenes veiste liha ja söödavate kudede 70-päevane keeluaeg pärast subkutaanset süsti soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta.

Avaldati jääkide vähenemise andmed ja neist tulenes veiste piima 36-päevane keeluaeg pärast subkutaanset süsti soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta. Ravimi manustamine loomale kinnisperioodil võib tekitada jääkide esinemise piimas mitme päeva jooksul pärast poegimist. Seetõttu leidis veterinaarravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.11 „Keeluaeg (keeluaeg)” tuleb lisada järgmine hoiatav lause: „Kui ravimit manustatakse lehmadele kinnisperioodil (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.7 kohaselt), ei tohi piima kasutada inimtoiduks kuni 36 päeva pärast poegimist.”

Lambad

Taluvusuuringud näitavad selgelt, et annus 20 mg/kg kehamassi kohta oli subkutaansete tilmikosiini süstide korral talledele (7–11 kg) toksiline, põhjustades surmajuhte. 40 kg kaaluvad lambad olid vastupidavamad ja jäid pärast subkutaanset annust 150 mg/kg kehamassi kohta ellu, ent neil esines ataksiat ja letargiat. Annus 30 mg/kg kehamassi kohta põhjustas hingamissageduse suurenemist. Mõnikord (1 juhul 12st) täheldati pärast tilmikosiini subkutaanset süsti valureaktsiooni.

Farmakokineetika uuringud näitavad, et tilmikosiini kontsentratsioon kopsus võib ületada 2 $\mu\text{g/ml}$ enam kui 3 päeva jooksul, mis on 1992. aastal tehtud *in vitro* uuringute kohaselt *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes*'e (varasem nimetus *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma ovipneumonia* suhtes terapeutiline. *M. haemolytica* kunstliku respiratoorse infektsiooni uuringus põhjustas üks subkutaanne süst annuses 10 mg/kg kehamassi kohta olulist üldist paranemist võrreldes kontrollrühmaga. *M. haemolytica* diagnoosiga lammastel, kes olid looduslikult nakatunud, täheldati uuringutes 3. päeval tilmikosiini ühe subkutaanse süsti järel annuses 10 mg/kg kehamassi kohta kehatemperatuuri, düspnoe skooride ja käitumisskooride selge

¹ CVMP Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

² CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

vähenedmine. Tilmikosiinirühmades ei esinenud halvemust võrreldes positiivse kontrollravimi rühmadega. Kontrollravimiks olid pika toimeajaga antibiootikumid.

Veterinaarravimite komitee pidas pakutud näidustust „*M. haemolytica* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi” on piisavalt andmetega tõendatud. *P. multocida* kohta otsustati, et veiste olemasolevate andmete alusel peab see patogeen jääma näidustusse.

Komitee pidas *Haemophilus*'e (*Actinobacillus*'e) ja *Mycoplasma* kohta esitatud andmeid ebapiisavaiks ning müügiloo hoidjad nõustusi nende eemaldamisega lammaste respiratoorsest näidustusest.

Andmeid termini „kontrollravim” toetamiseks ei esitatud. Lisaks ei vastanud pakutud näidustuse tekst „...ja muude tilmikosiini suhtes tundlike mikroorganismide” veterinaarravimite komitee soovitudele makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide aruteludokumendis (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ ega antimikroobsete ravimite omaduste kokkuvõtete juhiste (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Seega leidis veterinaarravimite komitee olemasolevate andmete alusel, et vastuvõetav respiratoorne näidustus lammastel soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta on järgmine: „*Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi.”

Seoses *Dichelobacter nodosus*'e ja *Fusobacterium necrophorum*'iga seotud sõramädaniku raviga lammastel näitasid *in vitro* uuringud, et lammastel sõramädanikku põhjustavate paljude bakterite MIC-väärtused ($MIC_{50} < 0,25-0,5 \mu\text{g/ml}$) viitavad nende tundlikkusele tilmikosiini suhtes. Mõned tüved olid siiski resistentsed. Farmakokineetilised andmed tõendasid, et pärast subkutaanset süsti annuses 5 mg/kg kehamassi kohta või 10 mg/kg kehamassi kohta jaotus tilmikosiin lammaste nahas hästi. Mitut rasket juhtu hõlmavas kliinilises väliuuringus põhjustas ravi tilmikosiiniga annustes 5 mg/kg või 10 mg/kg kehamassi kohta suuremat paranemissagedust võrreldes positiivse kontrollravimi rühmaga (amoksitsilliin 15 mg/kg kehamassi kohta). Relapside protsent oli väiksem 10 mg/kg kehamassi kohta tilmikosiini saanud rühmas, mistõttu tuleks eelistada seda annust.

Seega leidis veterinaarravimite komitee olemasolevate andmete alusel, et näidustus „*Dichelobacter nodosus*'e ja *Fusobacterium necrophorum*'iga seotud sõramädaniku ravi lammastel” on vastuvõetav soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta.

Seoses *Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma agalactiae*'ga seotud lammaste ägeda mastiidi raviga näib, et *Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma agalactiae* patogeenid on tundlikud tilmikosiini suhtes vastavalt mõõdetud MIC-väärtustele (*S. aureus* MIC $< 0,25-1 \mu\text{g/ml}$, *M. agalactiae* MIC = $0,5 \mu\text{g/ml}$). Piimas oli 3. päeval mõõdetud tilmikosiinikontsentratsioon $1,2 \mu\text{g/ml}$, mis viitab patogeeni enamikku MIC-väärtusi ületavale kontsentratsioonile. *Staphylococcus aureus*'ega kokkupuute uuringus põhjustas ravi tilmikosiiniga (10 mg/kg kehamassi kohta ühe subkutaanse süstina) uttedel oluliselt väiksemat suremust ja rohkem normaalseid udaraid 10. päeval, kuigi piimaproovid olid ravitud loomadel 10. päeval veel bakterioloogiliselt positiivsed. Loodusliku *Mycoplasma agalactiae* infektsiooni tõttu tekkinud mastiidiga lammaste väliuuringus põhjustas üks subkutaanne tilmikosiini manustamine annuses 10 mg/kg kehamassi kohta oluliselt väiksemaid piimaskoore ja üldisi udaraskoore võrreldes pika toimeajaga oksütetratsükliiniga. 10. päeval oli tilmikosiinil ikka veel väiksemad udaraskoorid, kuid erinevus ei olnud enam statistiliselt oluline. Veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et kuna alternatiivsete veterinaarravimite kättesaadavus selle näidustuse korral on piiratud ning efektiivsuse võimaliku puudumise kohta teateid ei ole, tuleb näidustus „*Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma agalactiae*'ga seotud lammaste mastiidi ravi” säilitada, kuid seda tuleb uuringu tulemuste paremaks kajastamiseks muuta järgmiselt: „*Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma agalactiae*'ga seotud lammaste ägeda mastiidi ravi.” Bakterioloogilise tervistumise puudumine kliinilises uuringus peab sisalduma ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 „Erihoiatused iga loomaliigi kohta”.

Näidustust „abivahendina uttedel *Chlamydia psittaci* põhjustatud enzootilise abordi puhangute kontrollimisel” toetasid ainult positiivsete kontrollide andmed. Ravi näib olevat ennetav, mis ei vasta antibiootikumide kasutamise hea tava põhimõtetele. Vastusena veterinaarravimite komitee väljendatud murele seoses väljapakutud näidustusega „abivahendina uttedel *Chlamydia psittaci* põhjustatud enzootilise abordi puhangute kontrollimisel” nõustasid müügiloa hoidjad eemaldama ravimiteabest kõik viited sellele näidustusele.

Avaldati jääkide vähenemise andmed ja neist tulenes lammaste liha ja söödavate kudede 42-päevane keeluaeg pärast subkutaanset süsti soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta.

Avaldati jääkide vähenemise andmed ja neist tulenes lammaste piima 18-päevane keeluaeg pärast subkutaanset süsti soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta. Ravimi manustamine loomale kinnisperioodil võib tekitada jääkide esinemise piimas mitme päeva jooksul pärast poegimist. Seetõttu leidis veterinaarravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.11 „Keeluaeg (keeluaegad)” tuleb lisada järgmine hoiatav lause: „Kui ravimit manustatakse lammastele kinnisperioodil (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.7 kohaselt), ei tohi piima kasutada inimtoiduks kuni 18 päeva pärast poegimist.”

Küülikud

Kliinilises uuringus tehti pasteurelloosi ravi annusega 25 mg/kg kehamassi kohta. Et annuse leidmise uuringuid küülikutel ei ole tehtud, ei saa olemasolevatest andmetest järeldada, et pasteurelloosi saab ravida soovitatava tilmikosiini annusega 10 mg/kg kehamassi kohta. *Bordetella bronchiseptica*-t ei isoleeritud üheski kliinilises ega prekliinilises uuringus ja ühtki *in vitro* uuringut ei ole selle bakteriga tehtud. *Staphylococcus aureus*-t ei isoleeritud üheski prekliinilises ega kliinilises uuringus.

Teine kliiniline uuring, mis uuris tilmikosiini efektiivsust reproduktiivsete haiguste korral, ei näidanud halvemust võrreldes positiivse kontrollravimiga (penitsilliin kombinatsioonis aminoglükosiidiga), kuid negatiivseid kontrollravimeid uuringusse ei kaasatud. Seetõttu on raske hinnata tilmikosiini efektiivsust, sest bakterioloogilist diagnoosimist ei toimunud ja nii tilmikosiini kui ka positiivset kontrollravimit manustati ennetava ravimina viis päeva enne poegimist.

Üldiselt võib järeldada, et andmed pakutud näidustuse toetamiseks küülikutel on minimaalsed või puuduvad.

Peale selle ei vasta ravimi ohutuspiirid ravimi ohutule kasutamisele küülikutel, arvestades manustatavat väikest mahtu. Süstina manustamisel on tilmikosiinil kitsad ohutuspiirid. Selle tõttu piiras veterinaarravimite komitee 2005. aastal Micotili kasutamist lammastega, kes kaaluvad üle 15 kg, ja ravimit lubati manustada ainult loomaarstidel (direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohane esildismenetlus Micotil 300 kohta (EMA/V/A/010)).

See piirang lammastel ei sobi kokku kasutamissooga küülikutel, kelle kehamass on alla 5 kg (küülikud surmatakse tavaliselt umbes 2,5 kg kehamassi juures). Annus on 10 mg tilmikosiini kg kehamassi kohta, mis vastab 1 ml ravimile 30 kg kehamassi kohta. 5 kg kehamassiga emajänes vajaks annust 0,1 ml ja kasvav jänes annust umbes 0,05 ml. Sellise väikese ravimikoguse puhul on üleannustamine tõenäoline.

Olles hinnanud eelmainitud andmeid ja veterinaarravimite komitee esile toodud tõsiseid probleeme ravimi kasutamise kohta küülikutel, nõustasid müügiloa hoidjad eemaldama ravimiteabest kõik viited küülikutele.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Mitmed uuringud näitasid, et 10 mg tilmikosiini kg kehamassi kohta on efektiivne *M. haemolytica* ja *P. multocida* põhjustatud hingamisteede haiguste raviks veistel ning lammastel.

Et *M. haemolytica* MIC-väärtused näitasid viimase kümne aasta jooksul suurenemistendentsi, tuleb MIC₉₀ andmed hiljuti isoleeritud Euroopa tüvede kohta lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 5.1 „Farmakodünaamilised omadused”.

Olemasolevad andmed tõendavad tilmikosiini efektiivsust pakutud annuses 10 mg tilmikosiini kg kehamassi kohta sõravahe nekrobatsilloosi raviks veistel ja sõramädaniku raviks lammastel.

Uuringud näitasid, et tilmikosiini annuses 10 mg/kg kehamassi kohta on efektiivne *Staphylococcus aureus*-e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud ägeda mastiidi korral lammastel, kuigi bakteriaalset tervistumist ei tõendatud. Bakterioloogilise tervistumise puudumine kliinilises uuringus peab sisalduma ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 „Erihoiatused iga loomaliigi kohta”.

Vastusena veterinaarravimite komitee väljendatud probleemile seoses ravimi kasutamisega küülikutel ja näidustusega „abivahendina uttedel *Chlamydia psittaci* põhjustatud enzootilise abordi puhangute kontrollimisel” nõustusid müügiloa hoidjad eemaldama ravimiteabest kõik viited küülikutele ja enzootilisele abordile uttedel.

Seoses veiste ja lammaste keeluaegadega võib esineda probleem, et kui ravimit manustatakse loomale kinnisperioodil, võivad jäägid esineda piimas mitme päeva jooksul pärast poegimist. Seetõttu tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.11 „Keeluaeg (keeluajad)” lisada järgmised hoiatavad laused: (i) „Kui ravimit manustatakse lehmadele kinnisperioodil (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.7 kohaselt), ei tohi piima kasutada inimtoiduks kuni 36 päeva pärast poegimist” ja (ii) „Kui ravimit manustatakse lammastele kinnisperioodil (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.7 kohaselt), ei tohi piima kasutada inimtoiduks kuni 18 päeva pärast poegimist.”

Ravi üldist kasulikkuse ja riski tasakaalu veistel ning lammastel peeti positiivseks tingimusel, et ravimiteabes tehakse soovitatavad muudatused (vt III lisa).

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, pakendi märgistuste ja pakendi infolehtede ühtlustamine;
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning kaalus kõiki esitatud andmeid,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Micotil 300 Injectie ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III Lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht

LISA 1
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Täidetakse riiklikult.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab:

Toimeaine:

tilmikosiin 300 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud punktis 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Veis ja lammas

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Veis

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida*'ga seotud veiste respiratoorse haiguse ravi.

Interdigitaalse nekrobatsilloosi ravi.

Lammas

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi.

Dichelobacter nodosus'e ja *Fusobacterium necrophorum*'i põhjustatud jalamädaniku ravi lammastel.

Staphylococcus aureus'e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud lammaste ägeda mastiidi ravi.

4.3 Vastunäidustused

Mitte manustada intravenoosselt.

Mitte manustada intramuskulaarselt.

Mitte manustada lammastele 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

Kliinilistes uuringutes *Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud ägeda mastiidiga lammaste haigus bakterioloogiliselt ei paranenud.

Mitte manustada lammastele kehamassiga vähem kui 15 kg üleannustamise mürgistusohu tõttu. Üleannustamise vältimiseks on tähtis lambad täpselt kaaluda. Täpset annustamist hõlbustab 2 ml või väiksema süstla kasutamine.

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Ravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke riigi ja piirkonna antibakteriaalse ravi juhiseid.

Endale süstimise vältimiseks mitte kasutada automaatsüstlaid.

Võimaluse korral kasutada ravimit tundlikkuse analüüsi tulemuste põhjal.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ohutushoiatused kasutajale:

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

- Seda ravimit võib manustada ainult veterinaararst.
- Ärge kandke kaasas „ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)” täidetud süstalt, millele on kinnitatud nõel. Nõela võib süstlale kinnitada ainult süstla täitmisel või süstimisel. Hoidke süstalt ja nõela alati eraldi.
- Mitte kasutada automaatsüstalt.
- Veenduda, et loomad, ka läheduses olevad, on nõuetekohaselt kinnitatud.
- Mitte töötada „ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)” kasutamisel üksi.
- Juhuslikul süstimisel iseendale PÕÖRDUDA VIIVITAMATULT ARSTI POOLE ja näidata viaali või pakendi infolehte. Süstekohale tuleb panna külm kompress (mitte vahetult jääd).

Lisahoiatused kasutajale:

- Vältida nahale ja silma sattumist. Pritsmed tuleb nahalt või silmadest kohe veega maha pesta.
- Kokkupuutel nahaga võib põhjustada ülitundlikkust. Pärast kasutamist peske käed.

MÄRKUS ARSTILE

TILMIKOSIINI SÜSTIMISEL INIMESTELE ON ESINENUD SURMAGA LÕPPENUD JUHTUMEID.

Mürgistusoht südamele ja veresoonekonnale ning võib olla põhjustatud kaltsiumikanali blokaadist. Intravenoosse kaltsiumkloriidi manustamist võib kaaluda vaid sel juhul, kui kokkupuude tilmikosiiniga on kinnitatud.

Uuringutes koertega kutsus tilmikosiin esile negatiivse inotroopse toime, mille tagajärjel tekkis tahhükardia, ning vähendas süsteemset arteriaalset vererõhku ja arteriaalset pulsirõhku.

MITTE MANUSTADA ADRENALIINI EGA BEETA-ADRENERGILISI ANTAGONISTE, NÄITEKS PROPRANOLOOLI.

Sigadel võimendab adrenaliin tilmikosiini surmaga lõppevat toimet.

Koertel avaldas ravi intravenoosse kaltsiumkloriidiga positiivset toimet vasaku vatsakese inotroopsusele ning parandas teataval määral vaskulaarset vererõhku ja tahhükardiat.

Prekliiniliste andmete ja üksikjuhtumi kliinilise kirjelduse kohaselt võib kaltsiumkloriidi infundeerimine aidata inimestel tilmikosiini põhjustatud muutusi vererõhus ja südame löögisageduses tagasi pöörata.

Võib kaaluda ka dobutamiini manustamist selle positiivse inotroopse toime tõttu, kuigi see tahhükardiat ei mõjuta.

Tilmikosiin püsib kudedes mitu päeva, mistõttu tuleb südant ja veresoonkonda hoolikalt jälgida ja anda toetavat ravi.

Selle ühendiga kokkupuutunud patsiente ravivad arstid peaksid arutama kliinilist ravi riigi mürgistusteabe keskusega telefonil: ... **märkida asjakohane telefoninumber (täidetakse riiklikult)**

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Vahetevahel võib süstekohal tekkida pehme difuusne turse, kuid see kaob viie kuni kaheksa päevaga. Harvadel juhtudel on täheldatud lamama jäämist, koordinatsioonihäireid ja krampe.

Veiste surmajuhtumeid on esinenud pärast ühekordse intravenoosse annuse 5 mg kehamassi 1 kg kohta manustamist ja pärast annuste 150 mg kehamassi 1 kg kohta subkutaanset süstimist 72-tunniste intervallidega. Sigadel on surmajuhtumeid põhjustanud 20 mg kehamassi 1 kg kohta intramuskulaarne süstimine. Lambaid on surnud pärast 7,5 mg kehamassi 1 kg kohta ühekordset intravenoosset süstimist.

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 subkutaaneks süstimiseks.

Kasutada 10 mg tilmikosiini kehamassi 1 kg kohta (mis vastab 1 ml-le „ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)“ kehamassi 30 kg kohta).

Veis:

Manustamisviis:

Tõmmata vajalik annus viaalist välja ja eemaldada süstal nõela küljest, jättes nõela viaali. Loomade rühma ravimisel jätta nõel viaali järgmiste annuste väljavõtmiseks. Kinnitada loom ja sisestada eraldi nõel subkutaanselt süstekohale, eelistatavalt õla taga rinnakorvi kohal asuvasse nahavolti. Kinnitada süstal nõela külge ja süstida nahavoldi alumisse ossa. Mitte süstida rohkem kui 20 ml ühele süstekohale.

Lammas:

Manustamisviis:

Üleannustamise vältimiseks on tähtis lambad täpselt kaaluda. Annustamise täpsust parandab 2 ml või väiksema süstla kasutamine.

Tõmmata vajalik annus viaalist välja ja eemaldada süstal nõela küljest, jättes nõela viaali. Kinnitada lammast, kummardades üle looma, ja sisestada eraldi nõel subkutaanselt süstekohale, milleks peaks olema õla taga rinnakorvi kohal asuv nahavolt. Kinnitada süstal nõela külge ja süstida nahavoldi alumisse ossa. Mitte süstida rohkem kui 2 ml ühele süstekohale.

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

Vältida kasutamisel saasteainete sattumist viaali. Viaali tuleb kontrollida visuaalselt võõrosakeste sisaldumise ja/või ebanormaalse füüsilise välimuse suhtes. Kummagi täheldamisel visake viaal ära.

1. 4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajaduse korral

2.

Veistel annuste 10, 30 ja 50 mg kehamassi 1 kg kohta subkutaanne süstimine kolm korda järjest 72-tunnise intervalliga surmajuhtumeid ei põhjustanud. Nagu eeldatud, tekkis süstekohale turse. Annusega 50 mg kehamassi 1 kg kohta ravitud rühmal oli ainus lahkamisel täheldatud kahjustus müokardi nekroos.

Annuste 150 mg kehamassi 1 kg kohta subkutaanne manustamine 72-tunnise intervalliga põhjustas surmajuhtumeid. Täheldati turset süstekohal ja lahkamisel määrati ainsa kahjustusena kindlaks kerge müokardi nekroos. Muud täheldatud sümptomid olid liikumisraskused, isu halvenemine ja tahhükardia.

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

Surmajuhtumeid esines veistel pärast 5 mg kehamassi 1 kg kohta ja lammastel pärast 7,5 mg kehamassi 1 kg kohta intravenooset süstimist.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Veis:

Lihale ja söödavatele kudedele: 70 päeva

Piim: 36 päeva

Ravimi manustamisel kinnijäetud lehmadele või tiinetele piimamullikatele (järgides lõiku 4.7 eespool) ei tohi piima kasutada inimtoiduks kuni 36 päeva möödumiseni poegimisest.

Lammas:

Lihale ja söödavatele kudedele: 42 päeva

Piim: 18 päeva

Ravimi manustamisel emastele kinnijäetud või tiinetele lammastele (järgides lõiku 4.7 eespool) ei tohi piima kasutada inimtoiduks 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 makroliidide rühma kuuluv bakteritsiidne poolsünteetiline antibiootikum. See mõjutab eeldatavalt valgu sünteesi. Sellel on bakteriostaatiline toime, kuid see võib olla suurtes kontsentratsioonides bakteritsiidne. Antibakteriaalne toime on valdavalt suunatud grampositiivsete

mikroorganismide vastu, millel on teatavate gramnegatiivsete mikroorganismide ning veise ja lamba *Mycoplasma* vastane aktiivsus. Sellel on eelkõige tõestatud järgmiste mikroorganismide vastane aktiivsus: *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* ja *Mycoplasma* organismid, mis pärinevad veiselt ja lambalt.

Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon, mis on mõõdetud hiljuti (2009–2012) isoleeritud Euroopa välistingimustes esinevatel tüvedel veiste respiratoorse haiguse korral.

Bacteria spp	MIK (µg/ml) vahemik	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5 - > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (CLSI) tõlgendamiskriteeriumiteks tilmikosiini toimele veise päritolu *M. haemolytica* ja konkreetselt veiste respiratoorse haiguse suhtes on seatud ≤ 8 µg/ml = tundlik, 16 µg/ml = vahepealne ja ≥ 32 µg/ml = resistentne. CLSI-l puuduvad praegu tõlgendamiskriteeriumid veise päritolu *P. multocida* suhtes, kuid sea päritolu *P. multocida*, konkreetselt sigade respiratoorse haiguse suhtes on need ≤ 16 µg/ml = tundlik ja ≥ 32 µg/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 inotroopia). Toksilisus südamele ja veresoonkonnale võib tuleneda kaltsiumikanali blokaadist.

Koertel avaldas CaCl_2 -ravi pärast tilmikosiini manustamist vasaku vatsakese inotroopsusele ja teatavatele muutustele vaskulaarses vererõhus ja südame löögisageduses positiivset mõju. Dobutamiin osaliselt tasakaalustas koertel tilmikosiini esilekutsutud negatiivseid inotroopseid toimeid. Beetaadrenergilised antagonistid, nagu propanolool, süvendasid koertel tilmikosiini negatiivset inotroopset toimet.

Sigadel põhjustas 10 mg tilmikosiini intramuskulaarne süstimine kehamassi 1 kg kohta hingamissageduse suurenemist, oksendamist ja krampe; annus 20 mg kehamassi 1 kg kohta põhjustas 4 seast 3 sea surma ja annus 30 mg kehamassi 1 kg kohta põhjustas kõigi 4 uuritud sea surma. 4,5 kuni 5,6 mg tilmikosiini intravenoosne süstimine kehamassi 1 kg kohta, mille järel süstiti intravenoosselt 2 kuni 6 korda 1 ml epinefriini (1/1000), põhjustas kõigi 6 sea surma. Sead, kellele manustati 4,5 kuni 5,6 mg tilmikosiini kehamassi 1 kg kohta ilma epinefriinita, jäid kõik ellu. Nende tulemuste kohaselt võib intravenoosne epinefriin olla vastunäidustatud.

Tilmikosiinil on täheldatud ristresistentsust teiste makroliidide ja linkomütsiiniga.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Imendumine: On tehtud mitu uuringut. Nende tulemuste kohaselt on ravimi manustamisel soovitude järgi vasikatele ja lammastele subkutaanse süstimise teel üle dorsaal-lateraalse rindkere põhilised parameetrid järgmised.

	Annus	Tmax	Cmax
Veis: Vastsündinud vasikad Nuumveised	10 mg kehamassi 1 kg kohta 10 mg kehamassi 1 kg kohta	1 tund 1 tund	1,55 µg/ml 0,97 µg/ml
Lammas 40 kg loomad 28–50 kg loomad	10 mg kehamassi 1 kg kohta 10 mg kehamassi 1 kg kohta	8 tundi 8 tundi	0,44 µg/ml 1,18 µg/ml

Jaotumine: Tilmikosiin jaotub pärast subkutaanset süstimist üle kogu keha, kuid eriti kõrgeid tasemeid leitakse kopsust.

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 (pH reguleerimiseks)
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

25 ml, 50 ml, 100 ml või 250 ml oranžid klaasviaalid (I või II tüüpi), suletud kummikorgi ja alumiiniumkattega. Iga viaal on pakitud pappkarpi.

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 heitvete ega äravoolusüsteemidesse.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täidetakse riiklikult.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

TOOTMISE, IMPORDI, OMAMISE, MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Täidetakse riiklikult.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Täidetakse riiklikult.

2. TOIMEAINE(TE) JA ABIAINETE SISALDUS

Tilmikosiin 300 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. LOOMALIIGID

Veis ja lammas

6. NÄIDUSTUS(ED)

Veis

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida*'ga seotud veiste respiratoorse haiguse ravi.

Interdigitaalse nekrobatsilloosi ravi.

Lammas

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi.

Dichelobacter nodosus'e ja *Fusobacterium necrophorum*'i põhjustatud jalamädaniku ravi lammastel.

Staphylococcus aureus'e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud lammaste ägeda mastiidi ravi.

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

AINULT SUBKUTAANSEKS SÜSTIMISEKS.

Enne ravimi kasutamist lugege volditud etiketti või pakendi infolehte.

Ravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke riigi ja piirkonna antibakteriaalse ravi juhiseid.

Enesele süstimise vältimiseks ärge kasutage automaatsüstlaid.

Ravimi kasutamine peab põhinema tundlikkuse analüüside tulemustel.

Vältige saasteainete sisseviimist viaali kasutamise ajal. Viaali tuleb kontrollida visuaalselt võõrosakeste sisaldumise ja/või ebanormaalse füüsikalise välimuse suhtes. Kummagi täheldamisel visake viaal ära.

Kasutada 10 mg tilmikosiini kehamassi 1 kg kohta (mis vastab 1 ml-le „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” kehamassi 30 kg kohta).

Ärge ravige lambaid kehamassiga vähem kui 15 kg üleannustamisest tuleneva mürgistusohu tõttu.

Üleannustamise vältimiseks on tähtis lambad täpselt kaaluda. Annustamise täpsust parandab 2 ml või väiksema süstla kasutamine.

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

8. KEELUAEG

Veis:

Lihale ja söödavatele kudede: 70 päeva

Piim: 36 päeva

Lammas:

Lihale ja söödavatele kudede: 42 päeva

Piim: 18 päeva

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Mitte manustada intravenoosselt. Veiste ja lammaste intravenoosne süstimine on lõppenud surmaga.

Mitte manustada intramuskulaarselt.

Mitte manustada lammastele kehamassiga vähem kui 15 kg.

Mitte manustada hobustele, eeslitele, sigadele, kitsedele ega primaatidele. Ravimi süstimine kitsedele ja sigadele on lõppenud surmaga.

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

Ohutushoiatused kasutajale

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

- Seda ravimit võib manustada ainult veterinaararst.
- Ärge kandke kaasas „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” täidetud süstalt, millele on kinnitatud nõel. Nõela võib süstlale kinnitada ainult süstla täitmisel või süstimisel. Hoidke süstalt ja nõela alati eraldi.
- Mitte kasutada automaatsüstalt.
- Veenduda, et loomad, ka läheduses olevad, on nõuetekohaselt kinnitatud.
- Mitte töötada „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” kasutamisel üksi.
- Juhuslikul süstimisel iseendale PÕÖRDUDA VIIVITAMATULT ARSTI POOLE ja näidata viaali või pakendi infolehte. Süstekohale tuleb panna külm kompress (mitte vahetult jääd).

MÄRKUS ARSTILE: täpsemat teavet lugege etiketi seest või pakendi infolehtelt.

Lisahoiatused kasutajale:

- Vältida nahale ja silma sattumist. Pritsmed tuleb nahalt või silmadest kohe veega maha pesta.
- Kokkupuutel nahaga võib põhjustada ülitundlikkust. Pärast kasutamist peske käed.

10. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast korgi läbistamist kasutada 28 päeva jooksul.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.
Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Partii nr

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Klaasviaal – põhietikett (volditud etiketil on samad andmed kui pakendi infolehel)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Täidetakse riiklikult.

2. TOIMEAINE(TE) JA ABIAINETE SISALDUS

Tilmikosiin 300 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. LOOMALIIGID

Veis ja lammas

6. NÄIDUSTUS(ED)Veis

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida*’ga seotud veiste respiratoorse haiguse ravi.

Interdigitaalse nekrobatsilloosi ravi.

Lammas

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi.

Dichelobacter nodosus’e ja *Fusobacterium necrophorum*’i põhjustatud jalamädaniku ravi lammastel.

Staphylococcus aureus’e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud lammaste ägeda mastiidi ravi.

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

AINULT SUBKUTAANSEKS SÜSTIMISEKS.

Enne ravimi kasutamist lugege volditud etiketti või pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Täpsemat teavet lugege volditud etiketilt või pakendi infolehelt.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Ohutushoiatused kasutajale

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

- Seda ravimit võib manustada ainult veterinaararst.
- Ärge kandke kaasas „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” täidetud süstalt, millele on kinnitatud nõel. Nõela võib süstlale kinnitada ainult süstla täitmisel või süstimisel. Hoidke süstalt ja nõela alati eraldi.
- Mitte kasutada automaatsüstalt.
- Veenduda, et loomad, ka läheduses olevad, on nõuetekohaselt kinnitatud.
- Mitte töötada „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” kasutamisel üksi.
- Juhuslikul süstimisel iseendale PÖÖRDUDA VIIVITAMATULT ARSTI POOLE ja näidata viaali või pakendi infolehte. Süstekohale tuleb panna külm kompress (mitte vahetult jääd).

MÄRKUS ARSTILE: täpsemat teavet lugege etiketi seest või pakendi infolehtelt.

10. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast korgi läbistamist kasutada 28 päeva jooksul.

Äraviskamiskuupäev

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult.

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER
--

Partii nr

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

Veterinaarravimi nimetus (täidetakse riiklikult)

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Müügiloa hoidja:

Täidetakse riiklikult

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

Täidetakse riiklikult

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Täidetakse riiklikult

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Tilmikosiin 300 mg/ml

4. NÄIDUSTUSED(ED)

Veis

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida*'ga seotud veiste respiratoorse haiguse ravi.

Interdigitaalse nekrobatsilloosi ravi.

Lammas

Mannheimia haemolytica ja *Pasteurella multocida* põhjustatud hingamisteede infektsioonide ravi.

Dichelobacter nodosus'e ja *Fusobacterium necrophorum*'i põhjustatud jalamädaniku ravi lammastel.

Staphylococcus aureus'e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud lammaste ägeda mastiidi ravi.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte manustada intravenoosselt.

Mitte manustada intramuskulaarselt.

Mitte manustada lammastele 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.

6. KÕRVALTOIMED

Vahetevahel võib süstekohal tekkida pehme difuusne turse, kuid see kaob viie kuni kaheksa päevaga. Harvadel juhtudel on täheldatud lamama jäämist, koordinatsioonihäireid ja krampe.

Veiste surmajuhtumeid on esinenud pärast ühekordse intravenoosse annuse 5 mg kehamassi 1 kg kohta manustamist ja pärast annuste 150 mg kehamassi 1 kg kohta subkutaanset süstimist 72-tunniste intervallidega. Sigadel on surmajuhtumeid põhjustanud 20 mg kehamassi 1 kg kohta intramuskulaarne süstimine. Lambaid on surnud pärast 7,5 mg kehamassi 1 kg kohta ühekordset intravenoosset süstimist.

Kui täheldate tõsiseid kõrvaltoimeid või muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, palun teavitage sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Veis ja lammas.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

AINULT SUBKUTAANSEKS SÜSTIMISEKS.

Kasutada 10 mg tilmikosiini kehamassi 1 kg kohta (mis vastab 1 ml-le „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” kehamassi 30 kg kohta).

Veis:

Manustamisviis:

Tõmmata vajalik annus viaalist välja ja eemaldada süstal nõela küljest, jättes nõela viaali. Loomade rühma ravimisel jätta nõel viaali järgmiste annuste väljavõtmiseks. Kinnitada loom ja sisestada eraldi nõel subkutaanselt süstekohale, eelistatavalt öla taga rinnakorvi kohal asuvasse nahavolti. Kinnitada süstal nõela külge ja süstida nahavoldi alumisse ossa. Ärge süstige rohkem kui 20 ml ühele süstekohale.

Lammas:

Manustamisviis:

Üleannustamise vältimiseks on tähtis lambad täpselt kaaluda. Annustamise täpsust parandab 2 ml või väiksema süstla kasutamine.

Tõmmata vajalik annus viaalist välja ja eemaldada süstal nõela küljest, jättes nõela viaali. Kinnitada lammas, kummardudes üle looma, ja sisestada eraldi nõel subkutaanselt süstekohale, milleks peaks olema öla taga rinnakorvi kohal asuv nahavolt. Kinnitada süstal nõela külge ja süstida nahavoldi alumisse ossa. Ärge süstige rohkem kui 2 ml ühele süstekohale.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Ravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke riigi ja piirkonna antibakteriaalse ravi juhiseid.

Enesele süstimise vältimiseks ärge kasutage automaatsüstlaid.

Ravimi kasutamine peab põhinema tundlikkuse analüüside tulemustel.

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

Vältida kasutamisel saasteainete sattumist viaali. Ärge kasutage „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*”, kui märkate võõrosakesi ja/või ebanormaalselt füüsikalist välimust.

10. KEELUAEG

Veis:

Lihale ja söödavatele kudedele: 70 päeva

Piim: 36 päeva

Ravimi manustamisel kinnijäetud lehmadele või tiinetele piimamullikatele ei tohi piima kasutada inimtoiduks 36 päeva möödumiseni poegimisest.

Lammas:

Lihale ja söödavatele kudedele: 42 päeva

Piim: 18 päeva

Ravimi manustamisel emastele kinnijäetud või tiinetele lammastele ei tohi piima kasutada inimtoiduks kuni 18 päeva möödumiseni poegimisest.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni/EXP”.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 28 päeva

Ärge kasutage „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*”, kui märkate võõrosakeste sisaldumist ja/või ebanormaalselt füüsikalist välimust.

12. ERIHOIATUS(ED)

Erihoiatused iga loomaliigi kohta:

Lammas

Kliinilistes uuringutes *Staphylococcus aureus*'e ja *Mycoplasma agalactiae* põhjustatud ägeda mastiidiga lammaste haigus bakterioloogiliselt ei paranenud.

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

Üleannustamise vältimiseks on tähtis lambad täpselt kaaluda. Täpset annustamist hõlbustab 2 ml või väiksema süstla kasutamine.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule:

Ohutushoiatused kasutajale

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

- Seda ravimit võib manustada ainult veterinaararst.
- Ärge kandke kaasas „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” täidetud süstalt, millele on kinnitatud nõel. Nõela võib süstlale kinnitada ainult süstla täitmisel või süstimisel. Hoidke süstalt ja nõela alati eraldi.
- Mitte kasutada automaatsüstalt.
- Veenduda, et loomad, ka läheduses olevad, on nõuetekohaselt kinnitatud.
- Mitte töötada „*ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” kasutamisel üksi.

- Juhuslikul süstimisel iseendale PÕÕRDUDA VIIVITAMATULT ARSTI POOLE ja näidata viaali või pakendi infolehte. Süstekohale tuleb panna külm kompress (mitte vahetult jääd).

Lisahoiatused kasutajale:

- Vältida nahale ja silma sattumist. Pritsmed tuleb nahalt või silmadest kohe veega maha pesta.
- Kokkupuutel nahaga võib põhjustada ülitundlikkust. Pärast kasutamist peske käed.

MÄRKUS ARSTILE

TILMIKOSIINI SÜSTIMISEL INIMESTELE ON ESINENUD SURMAGA LÖPPENUD JUHTUMEID.

Mürgistusohu südamele ja veresoonkonnale ning võib olla põhjustatud kaltsiumikanali blokaadist. Intravenoosse kaltsiumkloriidi manustamist võib kaaluda vaid sel juhul, kui kokkupuude tilmikosiiniga on kinnitatud.

Uuringutes koertega kutsus tilmikosiin esile negatiivse inotroopse toime, mille tagajärjel tekkis tahhükardia, ning vähendas süsteemset arteriaalset vererõhku ja arteriaalset pulsirõhku.

MITTE MANUSTADA ADRENALIINI EGA BEETA-ADRENERGILISI ANTAGONISTE, NÄITEKS PROPRANOLOOLI.

Sigadel võimendab adrenaliin tilmikosiini surmaga lõppevat toimet.

Koertel avaldas ravi intravenoosse kaltsiumkloriidiga positiivset toimet vasaku vatsakese inotroopsusele ning parandas teataval määral vaskulaarset vererõhku ja tahhükardiat.

Prekliiniliste andmete ja üksikjuhtumi kliinilise kirjelduse kohaselt võib kaltsiumkloriidi infundeerimine aidata inimestel tilmikosiini põhjustatud muutusi vererõhus ja südame löögisageduses tagasi pöörata.

Võib kaaluda ka dobutamiini manustamist selle positiivse inotroopse toime tõttu, kuigi see tahhükardiat ei mõjuta.

Tilmikosiin püsib kudeses mitu päeva, mistõttu tuleb südant ja veresoonkonda hoolikalt jälgida ja anda toetavat ravi.

Selle ühendiga kokkupuutunud patsiente ravivad arstid peaksid arutama kliinilist ravi riigi mürgistusteabe keskusega telefonil: ... **märkida asjakohane telefoninumber (täidetakse riiklikult)**

Tiinus:

Veterinaarravimi ohutus tiinuse perioodil ei ole piisavalt tõestatud.

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

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid):

Veistel annuste 10, 30 ja 50 mg kehamassi 1 kg kohta subkutaanne süstimine kolm korda järjest 72-tunnise intervalliga surmajuhtumeid ei põhjustanud. Nagu eeldatud, tekkis süstekohale turse.

Annusega 50 mg kehamassi 1 kg kohta ravitud rühmal oli ainus lahkamisel täheldatud kahjustus müokardi nekroos.

Annuste 150 mg kehamassi 1 kg kohta subkutaanne manustamine 72-tunnise intervalliga põhjustas surmajuhtumeid. Täheldati turset süstekohal ja lahkamisel määrati ainsa kahjustusena kindlaks kerge müokardi nekroos. Muud täheldatud sümptomid olid liikumisraskused, isu halvenemine ja tahhükardia.

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

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

Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

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

Küsige palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

15. LISAINFO

„*Ravimi nimetus (täidetakse riiklikult)*” on pakitud 25 ml, 50 ml, 100 ml või 250 ml oranžidesse klaasviaalidesse (I või II tüüpi), suletud kummikorgi ja alumiiniumkattega. Iga viaal on pakitud pappkarpi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.