

Lisa I

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside, müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamisviis
Taani	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramütsiinsulfaat	333 mg/ml apramütsiinsulfaati, mis vastab 230 mg/ml apramütsiinile	Pulber joogivees manustamiseks	Vasikas, siga	Suukaudne
Prantsusmaa	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVALE	Apramütsiinsulfaat	1 g pulbrit sisaldab 1 g apramütsiini (sulfaadina)	Joogilahuse pulber	Vasikas, siga, küülik	Suukaudne
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Apralan soluble, 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine (Läufer, Ferkel), Apramycin (als Apramycinsulfat)	Apramütsiinsulfaat	1 g pulbrit sisaldab 500 mg apramütsiini apramütsiinsulfaadina, 2,2 ml vastab 1 g pulbrile	Pulber joogivees manustamiseks	Siga (põrsas ja kesik)	Suukaudne

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamisviis
Iirimaa	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramütsiinsulfaat	100% (massi järgi)	Suukaudse lahuse pulber	Vasikas, siga, kana	Suukaudne
Itaalia	Eli Lilly Italia SpA Via A. Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino (Firenze) Italy	Apralan Solubile polvere per soluzione orale per Suini, Polli da carne e Conigli	Apramütsiinsulfaat	100 g pulbrit sisaldab 100 g apramütsiinsulfaati	Suukaudse lahuse pulber	Siga, broiler, küülik	Suukaudne
Portugal	Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fracção A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Apralan Pó para solução oral para administração na água de bebida para vitelos, suínos e frangos	Apramütsiinsulfaat	Apramütsiinsulfaat, mis vastab 50 g apramütsiini aktiivsusele pudeli kohta. Apramütsiinsulfaat, mis vastab 1000 g apramütsiini aktiivsusele koti kohta.	Suukaudse lahuse pulber	Vasikas, siga, kana	Suukaudne

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamisviis
Hispaania	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, n° 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramütsiinsulfaat	Apramütsiinsulfaat, mis vastab 50 g apramütsiini aktiivsusele pudeli kohta. Apramütsiinsulfaat, mis vastab 1000 g apramütsiini aktiivsusele koti kohta.	Suukaudse lahuse pulber	Veis, siga, kana, küülik	Suukaudne
Holland	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramütsiinsulfaat	100%	Suukaudne pulber	Vasikas vatsaseede eelsel perioodil, siga, broiler	Suukaudne
Ühendkuningriik	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramütsiinsulfaat	Apramütsiinsulfaat, mis vastab 50 g apramütsiini aktiivsusele pudeli kohta. Apramütsiinsulfaat, mis vastab 1 g apramütsiini aktiivsusele kotikese kohta. Apramütsiinsulfaat, mis vastab 1000 g apramütsiini aktiivsusele koti kohta.	Suukaudse lahuse pulber	Vasikas, siga, kana	Suukaudne

Lisa II

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

Girolani ja sarnase nimetuse Apralani (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Girolan ja sarnane nimetus Apralan on joogivees/piimas kasutatav pulber, mis sisaldab toimeainena apramütsiinsulfaati. Apramütsiin on laia toimespektriga aminotsüklioolantibiootikum, mida toodab üks *Streptomyces tenebrarius*'e tüvi. Minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIC) juures on apramütsiini bakteritsiidne toime ja see toimib nii gramnegatiivsetele kui ka grampositiivsetele bakteritele ning mõnele mükoplasma tüvele.

24. juunil 2016 esitas Hispaania Girolani ja sarnase nimetuse Apralani kohta Euroopa Ravimiametile (edaspidi „amet“) direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kohase esildise. Esildis põhines kahtlustel, mis olid seotud ELi liikmesriikides vastuvõetud erinevate riiklike otsustega, mille tulemuseks on lahknevused ravimiteabes, näiteks sihtliikide, näidustuste, annustamise (annus ja kasutamise kestus) ja keeluaegade osas. Veterinaarravimite komiteel paluti esitada oma arvamus selles küsimuses ning ühtlustada Girolani ja sarnase nimetuse Apralani (edaspidi „Girolan“) ravimiteave.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Veterinaarravimite komitee märkis, et Girolani ravimiteabes oli toimeaine tugevus väljendatud kui „g apramütsiini aktiivsust“. Seda ei peetud vastuvõetavaks, sest toimeaine tugevust tuleb väljendada RÜ/g ravimi kohta, sest analüüs põhineb mikrobioloogilisel meetodil. Tootmispartide ajalooliste andmete põhjal kehtestati apramütsiini sihttugevuseks 552 000 RÜ/g ning kõik viited „g apramütsiini aktiivsust“ asendati ravimiteabes ekvivalendiga „RÜ/g ravimis“. Peale selle oli mõnes liikmesriigis heaks kiidetud mõõteseade Girolani manustamiseks. Ka seda ei peetud vastuvõetavaks, sest annustamist toote kaalu alusel peeti korduvannustamise aspektist kõige sobivamaks, mistõttu ravimiteabest kustutati kõik viited mõõteseadmele. Lisaks, võttes arvesse esitatud andmeid ning dokumenti „Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)¹“ (Juhised lõpptoota kõlblikkusaja alguse määramiseks), lühendati müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaega seniselt 3 aastalt 18 kuule.

Sead (võõrutatud põrsad)

Siga oli sihtliigina heaks kiidetud kõigi selles esildises käsitletavate toodete jaoks, nagu ka väljapakutud näidustus „Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravi“. Selle toetuseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ja kliinilised andmed, mis hõlmasid ka väliuuringuid.

Apramütsiini MIC₉₀-väärtuseks sigadelt isoleeritud *E. coli* jaoks arvutati ulatusliku üleeuroopalise uuringu alusel 16 µg/ml. Need andmed on kooskõlas kirjanduses avaldatud andmetega. Sigadelt isoleeritud *E. coli* jaoks pakuti välja metsiktüüpi piirväärtus ≥32 µg/ml. Hiljutised andmed kliiniliste isolaatide kohta erinevatest Euroopa riikidest näitavad, et apramütsiini suhtes resistentse *E. coli* osakaal suureneb. Mõnes uuringus leiti resistentsete tüvede osakaaluks 38% (MIC-andmed), diskdifusiooni alusel isegi rohkem (kuni 82,1%).

Mis puudutab väliuuringuid, siis esitati 23 uuringut, milles Girolani lahustuvat pulbrit kasutati võõrutusjärgse kolibatsilloosi raviks. Uuringud viidi läbi Kreekas, Itaalias, Hispaanias, Ühendkuningriigis, Ameerika Ühendriikides ja Kanadas. Uuringutes hinnati apramütsiini toimet annusevahemikus 3,45 mg/kg kehmassi kohta ööpäevas kuni 75 mg/kg kehmassi kohta ööpäevas, manustatuna joogivees 3, 5 või 7 järjestikusel päeval. Uuringud näitasid, et apramütsiin

¹ Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01) – [link](#)

oli kaaluiibe, paranenud söödaväärinduse, suremuse vähenemise ning kõhulahtisuse ja kliiniliste nähtude raskusastme vähenemise alusel hinnatuna efektiivne. Apramütsiini igapäevane annustamine joogivees annuses 12 500 RÜ apramütsiini kg kehamassi kohta (vastab 22,5 mg tootele kg kehamassi kohta) seitsme päeva vältel oli efektiivne meetod võõrutusjärgse kolibatsilloosi kontrolli all hoidmiseks põrsastel.

Mõnes liikmesriigis oli Girolan heaks kiidetud kasutamiseks ka sigade *Salmonella* infektsioonide korral, aga müügiloo hoidja otsustas selle näidustuse eemaldada, sest andmed seda ei toetanud. Veterinaaravimite komitee nõustus *Salmonella* näidustuse kustutamisega.

Keeluaegade kohta näitasid ravimijääkide vähenemise andmed, et apramütsiin imendub suukaudsel manustamisel sooltraktist üldiselt halvasti, mis on kooskõlas kirjanduses avaldatud andmetega. Seetõttu loeti väljapakutud keeluaeg null päeva (sigade liha ja söödavad koed) vastuvõetavaks.

Mitte mäletsevad vasikad

Vasikad olid sihtliigina heaks kiidetud Hispaanias, Iirimaa, Madalmaades, Portugalis, Prantsusmaal, Taanis ja Ühendkuningriigis. Väljapakutud näidustuse „Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ja *Salmonella enterica* alamliigi *enterica* serovariandi Dublini põhjustatud kliinilise haiguspuhangu ravi“ kohta esitas müügiloo hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ning kliinilised andmed, mis hõlmasid ka väliuuringuid.

Apramütsiini MIC₉₀-väärtuseks vasikatelt isoleeritud *E. coli* jaoks arvutati ulatusliku üleeuroopalise uuringu alusel 16 µg/ml. Need andmed on kooskõlas kirjanduses avaldatud andmetega. Veistelt isoleeritud *E. coli* jaoks pakuti välja metsiktüüpi piirväärtus ≥ 32 µg/ml. Andmed kliiniliste isolaatide kohta erinevatest Euroopa riikidest näitavad, et apramütsiini suhtes resistentse *E. coli* osakaal on kuni 12%.

Kuigi *Salmonella* tüvesid võib pidada apramütsiini suhtes üldiselt tundlikeks (MIC ≤ 16 µg/ml), on oluline märkida, et apramütsiiniga tuleks ravida üksnes neid *Salmonella* haiguspuhanguid (vasikatel on tekitajaks *Salmonella* Dublin), mille korral esinevad kliinilised nähud. 2014. aastal esitatud lisaandmed näitavad, et *Salmonella* Dublin oli enamasti apramütsiini suhtes tundlik (96,5% isolaatidest olid tundlikud kõigi määratavate mikroobivastaste ainete, sealhulgas apramütsiini suhtes).

Seitse uuringut viidi Hispaanias, Itaalias, Kreekas ja Ühendkuningriigis läbi pimeuuringuna. Uuringud hõlmasid umbes nädala vanuseid isaseid vasikaid, kes olid looduslikul teel nakatunud *E. coli* ja/või *Salmonella* spp. tüvedega. Apramütsiini manustati kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval annuses 0, 20 või 40 mg apramütsiini kg kehamassi kohta. Kõigil vasikatel tehti kõigis uuringutes vähemalt esimesel nädalal iga päev täielik kliiniline läbivaatus. Suukaudselt viie päeva vältel kord ööpäevas manustatud apramütsiin annuses 20 mg apramütsiini kg kehamassi kohta või 40 mg apramütsiini kg kehamassi kohta oli efektiivne vasikate suremuse vähendamisel. Ravimata kontrollrühmas ellujäänud vasikatel ei täheldatud 12-päevase perioodi vältel positiivset kaaluiivet, samas kui ravitud rühmades ellujäänud vasikatel täheldati keskmise ööpäevase kaaluiibe olulist suurenemist. Kliiniline üldskoor paranes rühmas 40 mg apramütsiini kg kehamassi kohta kiiremini kui rühmas 20 mg kg kehamassi kohta, viimases omakorda paranes üldskoor kiiremini kui rühmas 0 mg apramütsiini kg kehamassi kohta. Kõik ravitud ja ravimata loomadelt isoleeritud bakterid oli tundlikud ≤ 16 µg/ml apramütsiini suhtes. Apramütsiini suukaudne manustamine viiel järjestikusel päeval annuses 20 mg kg kehamassi kohta või 40 mg kg kehamassi kohta oli noortel vasikatel välitingimustes efektiivne kolibatsilloosi ja salmonelloosi ravis.

Salmonella ravis viidi vasikatel läbi 27 lisakatset, millest 15 olid terapeutilised ja 12 profülaktilised. Katsed hõlmasid ühe kuni kolme päeva vanuseid vasikaid, kellel kutsuti eksperimentaalselt esile *Salmonella* Dublini või *Salmonella typhimurium*'i infektsioon, mis on kaks kõige sagedamat *Salmonella* spp. serovarianti veistel. Apramütsiini või apramütsiinsulfaadi manustati annustes 0,

5,5, 11, 22 ja/või 44 mg kg kehamassi kohta ööpäevas viiel või kümnel järjestikusel päeval. Efektiivsuse põhikriteeriumiks oli suremus. Neist uuringutest saadud andmed näitasid, et apramütsiinsulfaat ja apramütsiin olid nii eksperimentaalse salmonelloosi ravis kui ka profülaktikas vasikatel ühtviisi efektiivsed. Apramütsiini annustega kuni 22 mg kg kehamassi kohta täheldati praktiliselt lineaarset annuse ja ravivastuse (elumuse protsent) vahelist seost. Uuringud näitasid, et apramütsiini annus 22–44 mg kg kehamassi kohta viiel kuni kümnel järjestikusel päeval on vasikatel efektiivne ravi eksperimentaalse salmonelloosi vastu.

Veterinaarravimite komitee leidis, et *Salmonella*-vastaste mikroobivastaste ainete kasutamine suurendab resistentsete tüvede selektsiooni ja võib aidata kaasa antimikroobikumiresistentsuse levikule. Ka teatud kindlale peremeesorganismile kohastunud serovariandid (nagu *Salmonella* Dublin) võivad põhjustada haigust inimesel (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³), mistõttu mikroobivastaste ravimite kasutamisel põllumajandusloomadel tuleb arvestada *Salmonella* zoonootilist rolli ja selle tagajärgi rahvatervisele (EFSA ja ECDC, 2016⁴). Kuigi *Salmonella* Dublin põhjustab inimestel harva salmonelloosi, võib selline infektsioon olla raske.

Hiljutised teaduspublikatsioonid näitavad, et see haigus esineb Euroopas veistel, näiteks lirimaaal (O'Leary, 2014⁵) ja Ühendkuningriigis (Henderson ja Mason, 2017⁶). Apramütsiin on tõendatult efektiivne vasikate *Salmonella* infektsioonide ravis, vähendades suremust, mistõttu selle kasutamine võib loomade heaolu aspektist olla põhjendatud. Peale selle eelistati apramütsiini kasutamist kriitilisemate mikroobivastaste ainete, näiteks fluorokinoloonide võimalikule kasutamisele. Seetõttu otsustas veterinaarravimite komitee säilitada Girolani näidustuse *Salmonella* Dublini põhjustatud infektsiooni raviks. Sellega seoses peeti vajalikuks lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 „Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel“ järgmine lause: „*Kui farmis diagnoositakse Salmonella Dublini infektsioon, tuleb kaaluda tõrjemeetmete rakendamist, sealhulgas haiguse staatuse pidev jälgimine, vaksineerimine, bioohutus ja liikumise kontrollimine. Olemasolu korral tuleb järgida haiguse riiklikke tõrjeprogramme.*“

Kokkulepitud ühtlustatud annuseks mõlemal näidustusel oli 40 000 RÜ apramütsiini kg kehamassi kohta (vastab 72 mg ravimile kg kehamassi kohta) kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval.

Mis puudutab keeluaega, siis peeti kõigist esitatud ravimijääkide vähenemise uuringutest ainult ühte statistiliseks analüüsiks sobivaks. Annus, manustamisviis ja manustamissagedus olid uuringus samad, mis olid välja pakutud ravimiteabes. Selle uuringu alusel määrati vasikate liha ja söödavate kudede keeluajaks 28 päeva, mida kinnitavad ka muud esitatud viited.

Kanad

Kanad olid sihtliigina heaks kiidetud Hispaanias, Iirimaaal, Itaalias, Madalmaades, Portugalis ja Ühendkuningriigis. Väljapakutud näidustuseks oli „Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloos ja mittezoonootiline *Salmonella* infektsioon (*Salmonella* Pullorum ja *Salmonella* Gallinarum). Selle näidustuse toetuseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ning kliinilised andmed, mis hõlmasid ka väliuuringuid.

Erinevates Euroopa seireprogrammides olid kanadelt isoleeritud *E. coli* tüved apramütsiini suhtes tundlikud. MIC₉₀ oli 8 µg/ml või alla selle. Veterinaarravimite komitee märkis, et andmed kliiniliste

² Evangelopoulou *et al.* 2014. 'Pork Meat as a Potential Source of *Salmonella enterica* subsp. *arizonae* Infection in Humans' J. Clin. Microbiol., vol. 52 no. 3 741-744

³ Vikash Singh. 2013. '*Salmonella* Serovars And Their Host Specificity.' J Vet Sci Anim Husb 1(3): 301. doi: 10.15744/2348-9790.1.301

⁴ EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2016. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. EFSA Journal 2016;14(12):4634, 231 pp. doi: [10.2903/j.efsa.2016.4634](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634)

⁵ O'Leary, C. 2014. '*Salmonella* Dublin in Irish cattle' Vet Ireland J 4:642-3

⁶ Henderson, K. and Mason, C. 2017. 'Diagnosis and control of *Salmonella* Dublin in dairy herds' In Practice 39:158-168.⁷ Agbaje, M. *et al.*, 2010. 'Observation on the occurrence and transmission pattern of *Salmonella* gallinarum in commercial poultry farms in Ogun State, South Western Nigeria.' Afr. J. Microbiol. Res. Vol. 4(9), pp. 796-800

isolaatide kohta erinevatest Euroopa riikidest näitavad, et apramütsiini suhtes resistentse *E. coli* osakaal on alla 10%.

Müügiloa hoidja esitas *E. coli* infektsiooni vastase efektiivsuse toetuseks 12 väliuuringut. Uuringud viidi läbi Itaalias, Jordaania ja Kreekas ning need hõlmasid põllumajandusettevõtete kanalate 27–29 päeva vanuseid broilereid, kellel oli looduslik *E. coli* infektsioon. Kõigis uuringutes uuriti linde diagnoosi kinnitamiseks enne ravi alustamist. Võimaluse korral kontrolliti bakteriisolaatide tundlikkust ja need serotüüpiseeriti. Uuringute tulemused näitasid statistiliselt olulist erinevust suremuse osas kõigi apramütsiiniga ravitud rühmade ja ravimata kontrollrühmade vahel. Suremuse osas täheldati selget annuse ja ravivastuse vahelist seost.

Siinjuures on oluline märkida, et kolibatsilloos on kanadel peamiselt süsteemne infektsioon, mis haarab erinevaid organeid ja siseneb organismi peamiselt hingamisteede kaudu. Kuigi hingamisteed võib pidada oluliseks sisenemisteedeks, peaksid mikroobivastased ravimid toimima infektsioonikohas. Sellega seoses tuleb arvestada, et ravimi efektiivsust kinnitavad erinevad uuringud, kus veterinaarravimit kasutati haiguse raviks, mitte profülaktikaks. Neis uuringutes uuriti linde diagnoosi kinnitamiseks enne ravi alustamist bakterioloogiliselt; lindudel oli haiguskoldeid ka erinevates organites. Ravi vähendas suremust ja ning surmatud lindudel ei leitud haiguskoldeid. Kokkuvõttes toetavad esitatud andmed Girolani kasutamist kolibatsilloosi raviks kanadel.

Salmonella infektsiooni näidustuse kohta esitati hiljuti andmed, mis näitavad *Salmonella* spp. suurt tundlikkust apramütsiini suhtes, kuigi ainsad andmed, mis käsitlevad spetsiifiliselt *Salmonella* Gallinarumit, on pärit Nigeeriast (Agbaje *et al.*, 2010⁷) ja Koreast (Kang *et al.*, 2010⁸) ning epidemioloogiline olukord Euroopas võib olla erinev. *Salmonella* Pullorumi kohta andmeid ei esitatud. Hiljutised kliiniliste juhtude andmed Euroopas isoleeritud *Salmonella* Gallinarum või *Salmonella* Pullorumi tundlikkuse kohta puuduvad, sest nende serovariantide põhjustatud salmonelloosi ei ole Euroopas pärast 2007. aastat täheldatud.

Müügiloa hoidja esitas ühe väliuuringu, kus nakatati kanad kunstlikult *Salmonella* Pullorumiga. Uuringu eesmärk oli hinnata apramütsiinsulfaadi efektiivsust selle infektsiooni ravis ravimi manustamisel joogivees viiel järjestikusel päeval annustes 75, 150 ja 225 mg/l. Uuringu tulemuste alusel võib järeldada, et *Salmonella* Pullorumi infektsioone saab apramütsiiniga kontrolli all hoida. *Salmonella* Gallinarum kohta andmeid ei esitatud, mistõttu seda haigustekitajat näidustuse osas ei kaalutud.

Salmonella on Euroopas üks sagedamaid mikroorganisme, mis põhjustab toiduga levivate zoonooside haiguspuhanguid ja üksikjuhte inimestel (EFSA ja ECDC, 2016).⁴ *Salmonella* tõrjeprogrammid Euroopa linnukasvatustes keskenduvad sellistele mikroorganismidele nagu *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow ja *Salmonella* Infantis, mis on salmonelloosi tekitajate viis sagedaimat serovarianti inimesel (komisjoni määrus (EL) nr 2160/2003)⁹. Kõnekeeles nimetatakse neid viit serovarianti Euroopa linnukasvatustes kehtestatud riiklikes tõrjeprogrammides zoonootilisteks. Komisjoni määruse (EÜ) nr 1177/2006¹⁰ järgi ei tohi *Salmonella* riiklikes tõrjeprogrammides kasutada mikroobivastaseid ravimeid tulenevalt riskidest rahvatervisele resistentsete mikroobitüvede tekke, selektsiooni ja leviku tõttu. Sellele vaatamata võib *Salmonella* Pullorum põhjustatud haigust pidada erandlikuks,

⁷ Agbaje, M. *et al.*, 2010. 'Observation on the occurrence and transmission pattern of *Salmonella* gallinarum in commercial poultry farms in Ogun State, South Western Nigeria.' *Afr. J. Microbiol. Res.* Vol. 4(9), pp. 796-800

⁸ Kang *et al.*, 2010. 'Characterization of antimicrobial resistance of recent *Salmonella enterica* serovar Gallinarum isolates from chickens in South Korea'. *Avian Pathology* Vol. 39(3), pp. 201-205

⁹ Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programs for the control of salmonella in poultry – [link](#)

¹⁰ Regulation (EC) No 1177/2006 implementing Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programmes for the control of salmonella in poultry – [link](#) ¹¹ EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. *The EFSA Journal* (2004) 115, 1-76

mille korral tuleb kliiniliselt mõjutatud karju ravida (või need hukata). See on sätestatud komisjoni määruses (EÜ) nr 2160/2003⁹ ja põhineb EFSA arvamusel (2004)¹¹.

Samas EFSA dokumendis on märgitud ka järgmist:

- Mis tahes mikroobivastaste ravimite kasutamine linnukasvatustes suurendab zoonootiliste bakterite, nagu *Salmonella* spp. resistentsete tüvede tekke ja leviku riski.
- Üldjoontes on toiduohutuse/rahvatervise seisukohast mikroobivastaste ravimite kasutamisel *Salmonella* spp. kontrolli all hoidmiseks linnukasvatustes vähe põhjendusi. Mis tahes kasutamisel erandlikel asjaoludel loomade tervise ja heaolu põhjendusel tuleb arvestada võimalike tagajärgedega rahvatervisele.
- Mikroobivastaste ravimite kasutamine *Salmonella* spp. kontrolli all hoidmiseks ei ole kunagi täiesti efektiivne, sest kõikide mikroorganismide elimineerimine nakatunud karjas ei ole võimalik.
- Kui mikroobivastaseid ravimeid kasutatakse sugulindudel või nende vahetutel järglastel, siis on oht, et selekteeritud resistentid bakterid võivad haudemunade ja haudejaama saastumise tõttu levida paljudesse karjadesse.
- Mikroobivastaste ravimite kasutamiseks lihakanade karjades ei ole leitud erilisi eeliseid. Lihakanade mikroobivastane ravi suurendab lihakehade saastumise riski resistentse *Salmonella* spp. ja *Campylobacter* spp. ning resistentsete kommensaalsete bakteritega, mis võivad resistentsust kodeerivad geenid teistele bakteritele edasi anda.
- Kui antimikroobikumiresistentsus on juba olemas, tekkimas või tekib, siis suurendab mikroobivastaste ainete kasutamine kliiniliselt nakatunud karjade ravis, et ära hoida *Salmonella* infektsiooni, või selle kasutamine nakatunud karjade ravis, kellel ei esine kliinilisi nähte, resistentsete bakteritüvede selektsiooni ja levikut kogu tootmispiramiidis.

Pealegi, komisjoni määruse (EL) nr 2016/429 (loomatervise määrus¹², mis sätestab reeglid inimestele kanduda võivate loomahaiguste ennetuseks ja tõrjeks) artiklis 46 on kirjas, et liikmesriigid võivad võtta meetmeid veterinaarravimite kasutamiseks määruses nimetatud haiguste vastu, et tagada nende haiguste kõige efektiivsem ennetus ja tõrje, juhul kui sellised meetmed on kohased ja vajalikud. Need meetmed võivad näiteks hõlmata veterinaarravimite kasutamise keelde või piiranguid. Zoonootiline *Salmonella* infektsioon on selles määruses nimetatud. Euroopa Komisjon võtab artikli 264 kohaselt eelnimetatud nimekirja muutmiseks vastu delegeeritud õigusakte. Haigus lisatakse nimekirja pärast seda, kui seda on hinnatud artikli 7 alusel. Seda arvestades hinnati loomatervise määruse kriteeriumide alusel hiljutist EFSA teaduslikku arvamust (juunist 2017)¹³ *Salmonella* infektsiooni kohta linnukasvatustes (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum ja *Salmonella* arizonae). Läbiviidud hindamise põhjal võib *Salmonella*'t pidada sobivaks liidu sekkumise nimekirja lisamiseks loomatervise määruse artikli 5 lõike 3 sätete kohaselt. Peamised nimekirja lisatavad loomaliigid on kõik kodulindude liigid ning metsikutest liikidest peamiselt hanelised ja kanalised. Aruanne märgib, et arenenud riikides kasutatakse mikroobivastaseid ravimeid *Salmonella* Pullorumi ja *Salmonella* Gallinarumi infektsioonide raviks põllumajanduslikes kanakarjades harva, sest need ei kõrvalda karjast infektsiooni, mistõttu kasutatakse muid tõrjemeetmeid, nagu kõrgel tasemel bioohutus, liikumise piirangud ja karja arvukuse vähendamine.

¹¹ EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. The EFSA Journal (2004) 115, 1-76

¹² Regulation (EU) 2016/429 of the European Parliament and of the Council on transmissible animal diseases and amending and repealing certain acts in the area of animal health ('Animal Health Law') – [link](#)

¹³ EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), 2017. Scientific Opinion on the assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): *Salmonella* infection in poultry with serotypes of animal health relevance (*S. Pullorum*, *S. Gallinarum* and *S. arizonae*). EFSA Journal 2017;15(8):4954, 50 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4954> ¹⁴ World Health Organization (2017). Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – [link](#)

Seetõttu otsustas veterinaarravimite komitee, et *Salmonella* infektsiooni ravi näidustus linnukasvatustes ei ole põhjendatud ja see tuleb Girolani ravimiteabest kustutada.

Kanade liha ja söödavate kudede keeluaegade kohta esitas müügiloo hoidja rea ravimijääkide vähenemise uuringuid. Kõik uuringud viidi läbi ravimiteabes väljapakutud maksimaalse annusega. Olemasolevat teavet arvesse võttes loeti väljapakutud keeluaeg null päeva (kanade liha ja söödavad koed) vastuvõetavaks.

Küülikud

Kasutamine küülikutel kiideti juba varem heaks Hispaanias, Itaalias ja Prantsusmaal. Väljapakutud näidustuse „Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravi ja metafülaksia“ kohta esitas müügiloo hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ja kliinilised andmed, mis hõlmasid ka väliuuringuid.

Piiratud MIC-andmed näitasid, et apramütsiini MIC₉₀-väärtus küülikutelt isoleeritud *E. coli* korral oli 3,5 µg/ml ning resistentsete tüvede osakaal oli <20%.

Esitati hiljuti tehtud keskse kliinilise väliuuringu tulemused. Uuring viidi läbi heade kliiniliste tavade järgi. Selles randomiseeritud pimeuuringus võrreldi apramütsiini (Girolani), mida manustati 20 000 RÜ kg kehamassi kohta (vastab 36 mg ravimile kg kehamassi kohta) kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval, kusjuures kontrollrühmas kasutati võrdlusravimina kolistiini (100 000 RÜ kolistiini kg kehamassi kohta ööpäevas). *E. coli* esinemine tõendati varasemate bakterioloogiliste või kliiniliste tulemustega ning seda kinnitasid hiljem proovid, mis võeti küülikutelt, kes pärast uuringusse kaasamist surmati või leiti surnuna. Raviperioodi alustati kaks nädalat pärast võõrutust, kui kolibatsilloosi sümptomid olid selgelt välja kujunenud. Pärast ravi alustamist suurenes kumulatiivne suremus mõlemas uuringurühmas ühtmoodi, kusjuures tulemused apramütsiini rühmas ei olnud kolistiini rühmaga võrreldes halvemad. Seetõttu otsustas veterinaarravimite komitee, et väljapakutud näidustus oli põhjendatud.

Keeluaegade osas näitasid ravimijääkide vähenemise andmed, et apramütsiin imendub ravimiteabes väljapakutud annustes suukaudse manustamise korral sooltraktist üldiselt halvasti. Seetõttu loeti väljapakutud keeluaeg null päeva (küülikute liha ja söödavad koed) vastuvõetavaks.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Kasulikkuse ja riski hindamine viiakse läbi direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kontekstis, mille eesmärk käesolevas menetluses on ühtlustada ravimpreparaadi Girolan müügiloo tingimused Euroopa Liidus. Esildise tulemusena ühtlustatakse ravimiteave täielikult. Hindamises keskendutakse ühtlustamisega seotud küsimustele, mis võivad muuta kasulikkuse ja riski tasakaalu.

Girolan on joogivees/piimas kasutatav pulber, mis sisaldab toimeainena apramütsiinsulfaati. Apramütsiin on laia toimespektriga aminotsükliitolantibiootikum, mida toodab üks *Streptomyces tenebrarius*'e tüvi. Minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIC) juures on apramütsiinil bakteriitsidne toime ja see toimib nii gramnegatiivsetele kui ka grampositiivsetele bakteritele ning mõnele mükoplasma tüvele.

Kasulikkuse hindamine

Esitatud andmete põhjal on tõendatud Girolani ja sarnaste nimetuste kasutamine järgmistel näidustustel:

Sead (võõrutatud põrsad)

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravi.

Mittermääletsevad vasikad

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ja *Salmonella enterica* alamliigi *enterica* serovariandi Dublini (*Salmonella* Dublin) põhjustatud kliinilise haiguspuhangu ravi.

Kanad

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravi.

Küülikud

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravi ja metafülaksia.

Sead (võõrutatud põrsad)

E. coli põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravi näidustuse tõendamiseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ja kliinilised andmed, sealhulgas väliuuringud.

Apramütsiini MIC₉₀-väärtused Euroopas isoleeritud *E. coli* tüvedel olid 16 µg/ml, metsiktüüpi piirväärtusega ≥32 µg/ml. Esitatud andmed näitasid samuti, et sigadelt isoleeritud *E. coli* tüvede resistentsus apramütsiini suhtes on suurenenud, mistõttu näidustusele lisati täpsustus „apramütsiini suhtes tundliku“.

Esitatud kliinilised andmed näitasid, et Girolan oli efektiivne *E. coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravis, kui seda manustati kord ööpäevas seitsmel järjestikusel päeval annuses 12 500 RÜ apramütsiini kg kehamassi kohta (vastab 22,5 mg ravimile kg kehamassi kohta).

Mittemäletsevad vasikad

E. coli põhjustatud bakteriaalse enteriidi ja *Salmonella* Dublini põhjustatud kliiniliste haiguspuhangute ravi näidustuse tõendamiseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ja kliinilised andmed, sealhulgas väliuuringud.

Apramütsiini MIC₉₀-väärtused Euroopas isoleeritud *E. coli* tüvedel olid 16 µg/ml, metsiktüüpi piirväärtusega ≥32 µg/ml. Esitatud andmed näitasid samuti, et veistelt isoleeritud *E. coli* tüvede resistentsus apramütsiini suhtes ei ole väga levinud. *Salmonella* tüvesid võib pidada apramütsiini suhtes üldiselt tundlikeks (MIC ≤16 µg/ml) ning üksnes <5% *Salmonella* Dublini tüvedest on apramütsiini suhtes resistentsed.

Esitatud kliinilised andmed näitasid, et Girolan oli efektiivne *E. coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ja *Salmonella* Dublini põhjustatud kliiniliste haiguspuhangute ravis, kui seda manustati kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval annuses 40 000 RÜ apramütsiini kg kehamassi kohta (vastab 72 mg ravimile kg kehamassi kohta).

Kanad

Kolibatsilloosi ravi näidustuse tõendamiseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ja kliinilised andmed, sealhulgas väliuuringud.

Apramütsiini MIC₉₀-väärtused Euroopas isoleeritud *E. coli* tüvedel olid 8 µg/ml või vähem ja kanadelt isoleeritud apramütsiini suhtes resistentse *E. coli* osakaal oli alla 10%.

Esitatud kliinilised andmed näitasid, et Girolan oli efektiivne *E. coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravis, kui seda manustati kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval annuses 80 000 RÜ apramütsiini kg kehamassi kohta (vastab 144 mg ravimile kg kehamassi kohta).

Mis puudutab Girolani kasutamist *Salmonella* infektsioonide ravis, siis otsustati kooskõlas komisjoni määrusega (EÜ) nr 1177/2006¹⁰, et mikroobivastaseid ravimeid ei tohi kasutada *Salmonella* infektsioonide kontrolli all hoidmiseks ja raviks, välja arvatud erandlikel asjaoludel. Veelgi enam, komisjoni määrus (EL) nr 2016/429 (loomatervise määrus)¹² ütleb, et liikmesriigid võivad võtta meetmeid veterinaarravimite kasutamiseks määruks nimetatud haiguste vastu, et tagada nende haiguste kõige efektiivsem ennetus ja tõrje. Euroopa Komisjon võtab eelnimetatud nimekirja muutmiseks vastu delegeeritud õigusakte. Haigus lisatakse nimekirja pärast seda, kui seda on

hinnatud artikli 7 alusel. Sellega seoses hinnati loomatervise määruuse kriteeriumide alusel hiljutist EFSA teaduslikku arvamust (2017)¹³ *Salmonella* infektsiooni kohta linnukasvatustes (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum ja *Salmonella* arizonae). Läbiviidud hindamise põhjal võib *Salmonella*'t pidada sobivaks liidu sekkumise nimekirja lisamiseks loomatervise määruuse artikli 5 lõike 3 sätete kohaselt. Peamised nimekirja lisatavad loomaliigid on kõik kodulindude liigid ning metsikutest liikidest peamiselt hanelised ja kanalised. Aruanne märgib, et arenenud riikides kasutatakse mikroobivastaseid ravimeid *Salmonella* Pullorum ja *Salmonella* Gallinarum infektsioonide raviks põllumajanduslikes kanakarjades harva, sest need ei kõrvalda karjast infektsiooni, mistõttu kasutatakse muid tõrjemeetmeid, nagu kõrgel tasemel bioohutus, liikumise piirangud ja karja arvukuse vähendamine. Seetõttu otsustati see näidustus kustutada.

Küülikud

E. coli põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravi ja metafülaksia näidustuse tõendamiseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed ja kliinilised andmed, sealhulgas väliuuringud.

Piiratud MIC-andmed näitasid, et apramütsiini MIC₉₀-väärtus küülikutelt isoleeritud *E. coli* korral oli 3,5 µg/ml ning resistentsete tüvede osakaal oli <20%.

Esitatud kliinilised andmed näitasid, et Girolan oli efektiivne *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse enteriidi ravis ja metafülaksias, kui seda manustati kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval annuses 20 000 RÜ apramütsiini kg kehamassi kohta (vastab 36 mg ravimile kg kehamassi kohta).

Riski hindamine

Mis puudutab ravimi kvaliteeti, siis kehtestati tootmispartiide ajalooliste andmete põhjal apramütsiini sihttugevus 552 000 RÜ/g. Ravimiteabest kustutati kõik viited tugevusele „g apramütsiini aktiivsust“ või mõõteseadmele. Samuti lühendati kõlblikkusaeg 18 kuule.

Et veterinaarravimite komitee soovitatud annustamisskeeme ei ole suurendatud ja näidustusi ei ole laiendatud võrreldes enamikus ravimi omaduste kokkuvõtetes heakskiidetud näidustustega, ei tõstatanud sihtliikide ohutuse ja kasutaja ohutuse hindamine uusi küsimusi. Ravimiteabes kavandatud ühtlustatud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid peeti ravimpreparaadi kasutajate ohutuse tagamiseks piisavaks.

Esitati mitmed ravimijääkide vähenemise uuringud erinevatel sihtliikidel, mis olid andmete usaldusväärsuse, uuringu ülesehituse ja tulemustest teavitamise ning sellest tulenevalt ka tulemuste poolest varieeruvad. Keeluaegade ühtlustamise aluseks valiti paremini korraldatud ja kõige usaldusväärsemad uuringud.

Käesolevas esildises ei käsitletud võimalikku keskkonnariski. Kuivõrd annustamist ja näidustusi ei ole laiendatud, ei suurene keskkonna kokkupuude toimeainega.

Girolani kasutamisega seotud riskid on samad nagu toiduloomadel kasutatavate mikroobivastaste ainete riskid üldiselt, see tähendab sihtbakterite antimikroobikumiresistentsuse teke, resistentsete bakterite / resistentustegurite levik jne.

Kuigi neid riske ei ole üheselt hinnatud, on gentamütsiini ning teiste aminoglükosiidide rühma ainetega seotud ristresistentsuse kaudu inimtervisele avalduv mõju reaalne. Inimeste ja loomade bakteritel on samad resistentust määravad tegurid. Resistentus võib olla otsene probleem, kui see mõjutab zoonootilisi patogeene, nagu *Campylobacter* ja *Enterococcus*, või kui toimub resistentuse horisontaalne ülekande inimpatogeenidele mobiilsete geneetiliste elementide kaudu. Maailma Terviseorganisatsioon (2017)¹⁴ on klassifitseerinud aminoglükosiidid kriitilise tähtsusega

¹⁴ World Health Organization (2017). Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – [link](#)

antibiootikumideks teatud zoonootiliste infektsioonide ravis inimestel (näiteks *Enterococcus*'e põhjustatud infektsioonid).

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Resistentsuse väljakujunemise võimalikku riski, mis võib mõjutada ravimpreparaadi efektiivsust ning üldiselt loomade ja inimeste tervist, piiratakse järgmiste abinõudega:

- näidustused piiratakse nendega, mida efektiivsusandmed piisavalt toetavad;
- ravimi Girolan ühtlustatud ravimiteave sisaldab ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks vajalikku teavet.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine ning järeldused

Girolan ja sarnane nimetus Apralan on tõendatult efektiivsed eeltoodud näidustustel sigadel (võõrutatud pörsad), vasikatel (mittemäletsevad), kanadel (broilerid) ja küülikutel.

Riskid kasutajatele hinnati väikeseks ja ravimiteave sisaldab piisavalt teavet kasutaja ohutuse tagamiseks.

Tarbijaohutuse tagamiseks sätestatud keeluajad on rahuldavad.

Olles arvestanud esildise aluseid ja müügiloo hoidja esitatud andmeid, otsustas veterinaarravimite komitee, et ravimpreparaadi kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne eeldusel, et ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

4. Taasläbivaatamise menetlus

Pärast veterinaarravimite komitee 5. oktoobri 2017. aasta otsust käesoleva esildise kohta esitasid müügiloo hoidjad taotluse veterinaarravimite komitee otsuse taasläbivaatamiseks.

Müügiloo hoidjate taasläbivaatamise põhjendused esitati 18. detsembril 2017.

Taasläbivaatamises käsitleti ravimi kõlblikkusaega enne pakendi esmakordset avamist, mis lühendati 3 aastalt 18 kuule. Taasläbivaatamise üksikasjalikes põhjendustes taotles müügiloo hoidja esildise raames esitatud stabiilsusandmete alusel 24-kuulist kõlblikkusaega.

Esitati lõpptoote kolme tootmispartii andmed 36-kuulise säilitamise kohta, mis olid pakendatud müügipakenditesse (pudelid, kotid ja kaks erineva suurusega kotikest). Seega hõlmavad esitatud andmed iga pakendi tüübi kohta piisavat hulka tootmispartiisid kogu väljapakutud kõlblikkusaja vältel. Nende partiide kontrollimise ajapunktid ei vasta küll praegustele juhistele, aga kõigil juhtudel on esitatud andmed vähemalt viie ajapunkti kohta kogu stabiilsusuuringu vältel, mistõttu on võimalik hinnata kõlblikkusnäitajate trende. Kontrollimise tulemused on esitatud protsendina sihtväärtusest 552 000 RÜ/g. Tulemused näitavad, et lõpptoode on 36 kuu vältel stabiilne toimeaine sisalduse oluliste muutusteta. Seda kinnitab ka müügiloo hoidja esitatud statistiline analüüs, mis näitab, et kontrollitavates partiides ei ole aja vältel muutusi. Samas ei ole stabiilsusuuringutes esitatud säilitustingimusi, mistõttu ei ole selge, kas need on läbi viidud tingimustes 25 °C / 60% suhtelist õhuniiskust, nagu nõuavad „Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMA CVMP/846/99-Rev.1)“¹⁵ (Toimeainete ja neist valmistatud lõpptoodete stabiilsuse kontrollimise juhised). Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 6.4 on märgitud, et ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi. Ravimi säilitamise eritingimuste puudumine põhineb ajaloolistel andmetel, mis olid mõnes liikmesriigis heaks kiidetud juba enne esildist. Esildise ajal ei esitatud stresstingimustes hinnatud kõlblikkusaja andmeid.

¹⁵ Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMA/CVMP/846/99-Rev.1) – [link](#)

Arvestades asjaolu, et ei ole selge, kas stabiilsusandmed saadi kontrollitud tingimustes, ja toimeaine sisalduse oluliste muutuste puudumist, samuti ravimi ajaloolist kolmeaastast kõlblikkusaega, võib esitatud andmeid pidada piisavaks, et toetada müügiloa hoidja taotletud lõpptoote kaheaastast kõlblikkusaega.

Veterinaarravimite komitee üldised järeldused pärast taasläbivaatamist

Olles läbi vaadanud asjakohase teabe, mis esitati algse hindamismenetluse ajal, ja üksikasjalikud põhjendused, mis müügiloa hoidja esitas taasläbivaatamise põhjendustena, otsustas komitee, et varasemat veterinaarravimite komitee arvamust tuleb järgmisel viisil muuta:

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 6.3

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist joogivees/piimaasendajas juhiste järgi: 24 tundi.

Üksikannuste pakendid (kotikesed)

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: veterinaarravim tuleb kohe ära kasutada.

Mitmeannuselised ravimvormid (pudel ja kott)

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et:

- veterinaarravimite komitee leidis, et esildise eesmärk on ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte;
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja väljapakutud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ning arutas kõiki esitatud andmeid,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Girolani ja sarnase nimetuse Apralani (vt I lisa) müügilube. Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

Lisa III

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

(Veterinaarravimi väljamõeldud nimetus)

Pulber joogivees/piimas manustamiseks sigadele, vasikatele, kanadele ja küülikutele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g sisaldab:

Toimeaine:

Apramütsiin552 000 RÜ* (apramütsiinsulfaadina)

* RÜ – rahvusvaheline ühik

Abiained:

puuduvad

3. RAVIMVORM

Pulber joogivees/piimas manustamiseks

Hele või keskmiselt pruun granuleeritud pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Siga (võõrutatud pörsas), vasikas vatsaseede eelsel perioodil, kana (broiler) ja küülik.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Siga (võõrutatud pörsas)

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi.

Vasikas vatsaseede eelsel perioodil

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi ja apramütsiini suhtes tundliku *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovariandist Dublin (*Salmonella* Dublin) tingitud kliiniliste haiguspuhangute ravi. Ravi eelduseks on vastava *Salmonella* serovariandi tuvastamine või vähemalt selle esinemisele viitavad epidemioloogilised andmed.

Kana

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibakterioosi ravi.

Küülik

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi ja metafülaktika.

Enne ravimi kasutamist tuleb kinnitada haiguse olemasolu karjas.

4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust apramütsiini suhtes.

Mitte kasutada talitleva vatsaga vasikatel.

Mitte kasutada neeruprobleemidega loomadel.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Ei ole.

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Veterinaarravimit tuleb kasutada loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringute alusel. Kui see ei ole võimalik, tuleb ravi aluseks võtta kohalikud (piirkonna, talu) epidemioloogilised andmed sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Kui farmis on diagnoositud *Salmonella* Dublin, tuleb rakendada kontrolliabinõud, sh haigusstaatus jälgimine, vaksineerimine ning bio-ohutuse ja liikumise kontroll. Järgida tuleb olemasolevaid riiklikke kontrolliprogramme.

Ravimi omaduste kokkuvõttes olevate juhiste mittejärgimine veterinaarravimi kasutamisel võib suurendada apramütsiiniresistentsete bakterite esinemist ja võimaliku ristresistentsuse tõttu vähendada aminoglükosiidravi efektiivsust.

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvestada ametlikke riiklikke ja piirkondlikke mikroobitõrjenõudeid.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on apramütsiini või mõne teise aminoglükosiidi suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Ravim võib kokkupuutel naha või silmadega ja sissehingamisel põhjustada ärritust või ülitundlikkust. Vältige ravimi vee või piimaga segamisel kokkupuudet silmade, naha ja limaskestadega ning tolmu sissehingamist.

Veterinaarravimi käsitlemisel tuleb kasutada järgnevaid isiklikke kaitsevahendeid: kindaid, maski, kaitseprille ja kaitseriietust.

Kasutamise järel peske käsi.

Silma sattumisel peske kohta rohke veega. Kokkupuutel nahaga peske põhjalikult seebi ja veega.

Ärrituse püsimisel pöörduge arsti poole.

Juhusliku allaneelamise korral pöörduge kohe arsti poole ja näidake pakendi infolehte või etiketti.

Kokkupuutele järgnevate sümptomite, näiteks nahalööbe korral pöörduge kohe arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või etiketti. Näo, huulte või silmade paistetus või hingamisraskused on tõsisemad sümptomid ja nõuavad kiiret arstiabi.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Ei ole teada.

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Siga

Veterinaarravimi ohutus emistel tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Veis

Kasutamine tiinuse või laktatsiooni perioodil ei ole ette nähtud.

Küülik

Tiinuse 6. ja 18. päeva vahele jääval ajal manustatud suukaudsed apramütsiiniannused (k.a raviannustest väiksemad annused) on näidanud fetotoksilist toimet. Mitte kasutada tiinuse ajal.

Kana

Mitte kasutada munevatel kanadel ja 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aminoglükosiidid võivad halvendada neerude tööd. Aminoglükosiidide manustamisel neeruhäirega loomadele või koos teiste neerutööd mõjutavate aineteaga võib seega kaasneda mürgistusrisk. Aminoglükosiidid võivad tekitada neuromuskulaarse blokaadi. Ravitavate loomade tuimestusel on soovitatav sellega arvestada.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Manustatakse joogivees. Joogiveesüsteem peab olema puhas ja roostest vaba, et mitte vähendada ravimi aktiivsust.

Vasikatele võib ravimit manustada piimas või piimaasendajas.

Annustamine

Siga

7 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 12 500 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 22,5 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Vasikas

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 40 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 72 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Kana

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 80 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 144 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Küülik

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 20 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 36 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Ravimvee tarbimine sõltub looma kliinilisest seisundist. Õige annuse saavutamiseks tuleb veterinaarravimi kontsentratsiooni vastavalt reguleerida.

Aladoseerimise vältimiseks tuleb looma kaal määrata võimalikult täpselt.

Ravimvesi peab olema looma ainus joogivõimalus. Ravimvett tuleb vahetada iga 24 tunni järel.

Lahused piimas ja piimasegulahuses tuleb valmistada vahetult enne kasutamist.

Ägeda või raske kliinilise seisundiga loomadele, kes ei suuda juua, tuleb piisav ravimikogus anda parenteraalselt.

1 l vee või piima sisse segatav ravimikogus (mg) arvutatakse järgmiselt:

$$\frac{\text{annus (mg ravimit kg kehakaalu kohta päevas)}}{\text{keskmine ööpäevane veetarbimine (liitrit looma kohta)}} \times \frac{\text{ravitavate loomade keskmine kaal (kg)}}{1} = \frac{\text{mg ravimit liitri joogivee/piima kohta}}$$

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Siga: sigadele on joogiveega 28 päeva kestel ilma negatiivse reaktsioonita antud soovituslikust annusest kuni üheksa korda suuremaid ravimiannuseid.

Vasikas: vasikatele anti piimaasendajas apramütsiini viis päeva annustes kuni 120 mg kg kehakaalu kohta; mürgist mõju ei täheldatud.

Kana: ühekordse suukaudse annuse 1000 mg kg kehakaalu kohta puhul kanadel suremust ei täheldatud. Kanadele anti 15 päeva kestel ilma negatiivse reaktsioonita soovituslikust annusest kuni 5 korda suuremaid ravimiannuseid.

Võimaliku mürgistuse sümptomid on järgmised: pehme roe, kõhulahtisus, oksendamine (kaalukaotus, isutus jms), neerukahjustus ning kesknärvisüsteemi mõjud (vähenenud aktiivsus, reflekside kadu, krambid jne).

Ärge ületage soovitatud annust.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Siga

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

Vasikas

Lihale ja söödavatele kudedele: 28 päeva.

Kana

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

Mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inimtoiduks. Mitte kasutada 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

Küülik

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: soolenakkuse ravimid, antibiootikumid

ATC-vet kood: QA07AA92.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Apramütsiin on laiaspektriline bakteritsiidne aminoglükosiid-antibiootikum, mille mõju põhineb seondumisel ribosoomi 30S alaühikuga, sellega häirib see valgusünteesi ja muudab bakteri rakumembraani läbitavust. Apramütsiin on efektiivne gram-negatiivsete bakterite (*Salmonella* ja *Escherichia coli*) vastu.

Resistentsusmehhanismid – apramütsiiniresistentsusega on seostatud erinevaid aminoglükosiidi 3-N-atsetüültransferaas-ensüüme (AAC-3). Need ensüümid pakuvad erinevat ristresistentsust teiste aminoglükosiidide suhtes. Mõned *Salmonella Typhimurium* DT104 tüved kannavad lisaks resistentsusele beeta-laktaamide, streptomütsiini, tetratsükliinide ja sulfoonamiidide suhtes konjugatiivset resistentsusplasmiidi apramütsiini vastu. Apramütsiiniresistentsust võib mõjutada kaas-selektioon (apramütsiiniresistentsuse determinandi asukohana on kirjeldatud sama mobiilset geneetilist elementi, mis teistel *Enterobacteriaceae* resistentsusdeterminantidel) ja ristresistentsus (nt gentamütsiiniga).

Kromosoomselt arenenud resistentsus on enamiku aminoglükosiidide puhul minimaalne.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Apramütsiini suukaudne manustamine on mõeldud mikroobivastaseks mõjuks soolestikus; apramütsiin imendub halvasti, kuid imendumine võib olla suurem noorloomadel ja rikutud soolebarjääriga loomadel.

Imendumine

Vastsündinud loomal võib imendumine olla kõrge, kuid väheneb kiirelt esimestel elunädalatel.

Vasikas – suukaudsel apramütsiini manustamisel annuses 40 mg/kg kehakaalu kohta saavutab seerumikontsentratsioon maksimumväärtuse (2,4 µg/ml) ligikaudu 6 tunniga.

Jaotumine, biotransformatsioon ja eritumine
Apramütsiin eritub peamiselt roojaga aktiivsel kujul, uriiniga eritub ainult väike osa.

Siga – apramütsiin metaboliseerub väga vähesel määral.

¹⁴C-apramütsiini manustamisel 10 kg sigadele saadi ligikaudu 83% kätte roojast ja 4% uriinist ¹⁴C-apramütsiini kujul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast joogivees või piimas lahustamist vastavalt juhendile: 24 tundi.

Ühekordse annusega pakendid (kotikesed):

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: kasutada kohe.

Mitmeannuselised pakendid (pudel ja kott):

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Keevituse ja rõhuga suletud 4-kihiline polüetüleentereftalaadist (PET), polüetüleenist, alumiiniumfooliumist ja Surlyn-ionomeerist kotike. Ühes kotikeses on 1×10^6 RÜ apramütsiinsulfaati massiga 1,8 g. Kotikesed on pakitud 50 kaupa pappkarpidesse.

Keevituse ja rõhuga suletud 4-kihiline polüetüleentereftalaadist (PET), polüetüleenist, alumiiniumfooliumist ja Surlyn-ionomeerist kotike. Ühes kotikeses on 2×10^6 RÜ apramütsiinsulfaati massiga 3,6 g. Kotikesed on pakitud 50 kaupa pappkarpidesse.

Kõrgtihedast polüetüleenist pudel keeratava polüpropüleenkorgiga. Ühes pudelis on 50×10^6 RÜ apramütsiinsulfaati massiga 91 g.

Surve all keeviseega suletud kandilise põhjaga lamineeritud paberkott. Ühes kotis on 1000×10^6 RÜ apramütsiinsulfaati massiga 1812 g.

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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täidetakse liikmesriigis.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse liikmesriigis.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse liikmesriigis.

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse liikmesriigis.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Täidetakse liikmesriigis.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp (kotike)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Väljamõeldud nimetus>

Pulber joogivees/piimas manustamiseks sigadele, vasikatele, kanadele ja küülikutele

Apramütsiin (sulfaat)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g pulbrit sisaldab 552 000 RÜ apramütsiini (apramütsiinsulfaadina).

3. RAVIMVORM

Pulber joogivees/piimas manustamiseks

4. PAKENDI SUURUS(ED)

50 kotikest

5. LOOMALIIGID

Siga, vasikas, kana ja küülik.

6. NÄIDUSTUS(ED)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg

Siga

Lihale ja söödavatele kudede: null päeva.

Vasikas

Lihale ja söödavatele kudede: 28 päeva.

Kana

Lihale ja söödavatele kudede: null päeva.

Mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inimtoiduks. Mitte kasutada 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

Küülik
Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni {kuu/aasta}
Pärast lahustamist kasutada 24 tunni jooksul.
Pärast esmast avamist kasutada kohe.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

**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 liikmesriigis.

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse liikmesriigis.

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Partii nr:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Kotike

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Väljamõeldud nimetus>

Pulber joogivees/piimas manustamiseks sigadele, vasikatele, kanadele ja küülikutele

Apramütsiin (sulfaat)

2. TOIMEAINE(TE) KOGUS

1 g pulbrit sisaldab 552 000 RÜ apramütsiini (apramütsiinsulfaadina).

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI

1 x 10⁶ RÜ

2 x 10⁶ RÜ

4. MANUSTAMISVIIS(ID)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

5. KEELUAEG

Keeluaeg

Siga

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

Vasikas

Lihale ja söödavatele kudedele: 28 päeva.

Kana

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

Mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inimtoiduks. Mitte kasutada 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

Küülik

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

6. PARTII NUMBER

Lot:

7. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

Pärast lahustamist kasutada 24 tunni jooksul.

Pärast esmast avamist kasutada kohe.

8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”
--

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – SILT JA PAKENDI INFOLEHT

Pudel (vihik) ja kott (silt)

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

Müügiloa hoidja: täidetakse liikmesriigis.

Partii vabastamise eest vastutav tootja: täidetakse liikmesriigis.

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Väljamõeldud nimetus>

Pulber joogivees/piimas manustamiseks sigadele, vasikatele, kanadele ja küülikutele

Apramütsiin (sulfaat)

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

1 g pulbrit sisaldab 552 000 RÜ apramütsiini (apramütsiinsulfaadina).

Hele või keskmiselt pruun granuleeritud pulber

4. RAVIMVORM

Pulber joogivees/piimas manustamiseks

5. PAKENDI SUURUS

50 x 10⁶ RÜ (pudel)

1000 x 10⁶ RÜ (kott)

6. NÄIDUSTUSED

Siga (võõrutatud põrsas)

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi.

Vasikas vatsaseede eelsel perioodil

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi ja apramütsiini suhtes tundliku *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovariandist Dublin (*Salmonella* Dublin) tingitud kliiniliste haiguspuhangute ravi. Ravi eelduseks on vastava *Salmonella* serovariandi tuvastamine või vähemalt selle esinemisele viitavad epidemioloogilised andmed.

Kana

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibakterioosi ravi.

Küülik

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi ja metafülaktika.

Enne ravimi kasutamist tuleb kinnitada haiguse olemasolu karjas.

7. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust apramütsiini suhtes.

Mitte kasutada talitleva vatsaga vasikatel.

Mitte kasutada neeruprobleemidega loomadel.

8. KÕRVALTOIMED

Ei ole teada.

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

9. LOOMALIIGID

Siga (võõrutatud põrsas), vasikas vatsaseede eelsel perioodil, kana (broiler) ja küülik.

10. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA –MEETOD

Manustamisviis

Manustatakse joogivees. Joogiveesüsteem peab olema puhas ja roostest vaba, et mitte vähendada ravimi aktiivsust.

Vasikatele võib ravimit manustada piimas või piimaasendajas.

Annustamine

Siga

7 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 12 500 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 22,5 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Vasikas

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 40 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 72 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Kana

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 80 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 144 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Küülik

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 20 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 36 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

11. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Ravimvee tarbimine sõltub looma kliinilisest seisundist. Õige annuse saavutamiseks tuleb veterinaarravimi kontsentratsiooni vastavalt reguleerida.

Aladoseerimise vältimiseks tuleb looma kaal määrata võimalikult täpselt.

Ravimvesi peab olema looma ainus joogivõimalus. Ravimvett tuleb vahetada iga 24 tunni järel.

Lahused piimas ja piimasegulahuses tuleb valmistada vahetult enne kasutamist.

Ägeda või raske kliinilise seisundiga loomadele, kes ei suuda juua, tuleb piisav ravimikogus anda parenteraalselt.

1 l vee või piima sisse segatav ravimikogus (mg) arvutatakse järgmiselt:

$$\frac{\text{annus (mg ravimit kg kehakaalu kohta päevas)} \times \text{ravitavate loomade keskmine kaal (kg)}}{\text{keskmine ööpäevane veetarbimine (liitrit looma kohta)}} = \text{mg ravimit liitri joogivee/piima kohta}$$

12. KEELUAEG

Keeluaeg

Siga

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

Vasikas

Lihale ja söödavatele kudedele: 28 päeva.

Kana

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

Mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inimtoiduks. Mitte kasutada 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

Küülik

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

13. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

14. ERIHOIATUSED

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Veterinaarravimit tuleb kasutada loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringute alusel. Kui see ei ole võimalik, tuleb ravi aluseks võtta kohalikud (piirkonna, talu) epidemioloogilised andmed sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Kui farmis on diagnoositud *Salmonella* Dublin, tuleb rakendada kontrolliabinõud, sh haigusstaatuse jooksev jälgimine, vaktsineerimine ning bio-ohutuse ja liikumise kontroll. Järgida tuleb olemasolevaid riiklikke kontrolliprogramme.

Ravimi omaduste kokkuvõttes olevate juhiste mittejärgimine veterinaarravimi kasutamisel võib suurendada aparmütsiiniresistentsete bakterite esinemist ja võimaliku ristresistentsuse tõttu vähendada aminoglükosiidravi efektiivsust.

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvestada ametlikke riiklikke ja piirkondlikke mikroobitõrjenõudeid.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on aparmütsiini või mõne teise aminoglükosiidi suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Ravim võib kokkupuutel naha või silmadega ja sissehingamisel põhjustada ärritust või ülitundlikkust. Vältige ravimi vee või piimaga segamisel kokkupuudet silmade, naha ja limaskestadega ning tolmu sissehingamist.

Veterinaarravimi käsitlemisel tuleb kasutada järgnevaid isiklikke kaitsevahendeid: kindaid, maski, kaitseprille ja kaitseriietust.

Kasutamise järel peske käsi.

Silma sattumisel peske kohta rohke veega. Kokkupuutel nahaga peske põhjalikult seebi ja veega. Ärrituse püsimisel pöörduge arsti poole. Juhusliku allaneelamise korral pöörduge kohe arsti poole ja näidake pakendi infolehte või etiketti. Kokkupuutele järgnevate sümptomite, näiteks nahalööbe korral pöörduge kohe arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või etiketti. Näo, huulte või silmade paistetus või hingamisraskused on tõsisemad sümptomid ja nõuavad kiiret arstiabi.

Tiinuse ja laktatsioon

Siga

Veterinaarravimi ohutus emistel tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Veis

Kasutamine tiinuse või laktatsiooni perioodil ei ole ette nähtud.

Küülik

Tiinuse 6. ja 18. päeva vahele jääval ajal manustatud suukaudsed apramütsiiniannused (k.a raviannustest väiksemad annused) on näidanud fetotoksilist toimet. Mitte kasutada tiinuse ajal.

Munemisperiood

Kana

Mitte kasutada munevatel kanadel ja 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aminoglükosiidid võivad halvendada neerude tööd. Aminoglükosiidide manustamisel neeruhairega loomadele või koos teiste neerutööd mõjutavate ainetega võib seega kaasneda mürgistusrisk. Aminoglükosiidid võivad tekitada neuromuskulaarse blokaadi. Ravitavate loomade tuimestusel on soovitatav sellega arvestada.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Siga: sigadele on joogiveega 28 päeva kestel ilma negatiivse reaktsioonita antud soovituslikust annusest kuni üheksa korda suuremaid ravimiannuseid.

Vasikas: vasikatele anti piimaasendajas apramütsiini viis päeva annustes kuni 120 mg kg kehakaalu kohta; mürgist mõju ei täheldatud.

Kana: ühekordse suukaudse annuse 1000 mg kg kehakaalu kohta puhul kanadel suremust ei täheldatud. Kanadele anti 15 päeva kestel ilma negatiivse reaktsioonita soovituslikust annusest kuni 5 korda suuremaid ravimiannuseid.

Võimaliku mürgistuse sümptomid on järgmised: pehme roe, kõhulahtisus, oksendamine (kaalukaotus, isutus jms), neerukahjustus ning kesknärvisüsteemi mõjud (vähenenud aktiivsus, reflekside kadu, krambid jne).

Ärge ületage soovitatud annust.

Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

15. 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.

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

16. SILDI VIIMASE KOOSKÖLASTAMISE KUUPÄEV

<PP/KK/AAAA>

Täidetakse liikmesriigis.

17. LISAINFO

Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis:

Keevituse ja rõhuga suletud 4-kihiline polüetüleentereftalaadist (PET), polüetüleenist, alumiiniumfooliumist ja Surlyn-ionomeerist kotike. Ühes kotikeses on 1×10^6 RÜ apramütsiini massiga 1,8 g. Kotikesed on pakitud 50 kaupa pappkarpidesse.

Keevituse ja rõhuga suletud 4-kihiline polüetüleentereftalaadist (PET), polüetüleenist, alumiiniumfooliumist ja Surlyn-ionomeerist kotike. Ühes kotikeses on 2×10^6 RÜ apramütsiini massiga 3,6 g. Kotikesed on pakitud 50 kaupa pappkarpidesse.

Kõrgtihedast polüetüleenist pudel keeratava polüpropüleenkorgiga. Ühes pudelis on 50×10^6 RÜ apramütsiini massiga 91 g.

Surve all keevisega suletud kandilise põhjaga lamineeritud paberkott. Ühes kotis on 1000×10^6 RÜ apramütsiini massiga 1812 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

19. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

20. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni {kuu/aasta}

Pärast lahustamist kasutada 24 tunni jooksul.

Pärast esmast avamist kasutada kuni 28 päeva.

21. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse liikmesriigis.

22. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Lot:

(kotike) PAKENDI INFOLEHT
(Veterinaarravimi väljamõeldud nimetus)
Pulber joogivees/piimas manustamiseks sigadele, vasikatele, kanadele ja küülikutele

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

Müügiloa hoidja: täidetakse liikmesriigis.

Partii vabastamise eest vastutav tootja: täidetakse liikmesriigis.

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Väljamõeldud nimetus>

552 000 RÜ/g pulber joogivees/piimas manustamiseks sigadele, vasikatele, kanadele ja küülikutele
Apramütsiin (sulfaat)

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

1 g pulbrit sisaldab 552 000 RÜ apramütsiini (apramütsiinsulfaadina).
Hele või keskmiselt pruun granuleeritud pulber

4. NÄIDUSTUS(ED)

Siga (võõrutatud põrsas)

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi.

Vasikas vatsaseede eelsel perioodil

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi ja apramütsiini suhtes tundliku *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovariandist Dublin (*Salmonella* Dublin) tingitud kliiniliste haiguspuhangute ravi. Ravi eelduseks on vastava *Salmonella* serovariandi tuvastamine või vähemalt selle esinemisele viitavad epidemioloogilised andmed.

Kana

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibakterioosi ravi.

Küülik

Apramütsiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud bakteriaalse peensoolepõletiku ravi ja metafülaktika.

Enne ravimi kasutamist tuleb kinnitada haiguse olemasolu karjas.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust apramütsiini suhtes.

Mitte kasutada talitleva vatsaga vasikatel.

Mitte kasutada neeruprobleemidega loomadel.

6. KÕRVALTOIMED

Teadaolevad kõrvalmõjud puuduvad.

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Siga (võõrutatud põrsas), vasikas vatsaseede eelsel perioodil, kana (broiler) ja küülik.

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

Manustamisviis

Manustatakse joogivees. Joogiveesüsteem peab olema puhas ja roostest vaba, et mitte vähendada ravimi aktiivsust.

Vasikatele võib ravimit manustada piimas või piimaasendajas.

Annustamine

Siga

7 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 12 500 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 22,5 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Vasikas

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 40 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 72 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Kana

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 80 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 144 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

Küülik

5 järjestikuse päeva jooksul manustatakse iga päev 20 000 RÜ apramütsiinsulfaati kilogrammi kehakaalu kohta (vastab 36 mg ravimile kg kehakaalu kohta).

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Ravimvee tarbimine sõltub looma kliinilisest seisundist. Õige annuse saavutamiseks tuleb veterinaarravimi kontsentratsiooni vastavalt reguleerida.

Aladoseerimise vältimiseks tuleb looma kaal määrata võimalikult täpselt.

Ravimvesi peab olema looma ainus joogivõimalus. Ravimvett tuleb vahetada iga 24 tunni järel.

Lahused piimas ja piimasegulahuses tuleb valmistada vahetult enne kasutamist.

Ägeda või raske kliinilise seisundiga loomadele, kes ei suuda juua, tuleb piisav ravimikogus anda parenteraalselt.

1 l vee või piima sisse segatav ravimikogus (mg) arvutatakse järgmiselt:

$$\frac{\text{annus (mg ravimit kg kehakaalu kohta päevas)}}{\text{keskmine ööpäevane veetarbimine (liitrit looma kohta)}} \times \frac{\text{ravitavate loomade keskmine kaal (kg)}}{1} = \text{mg ravimit liitri joogivee/piima kohta}$$

10. KEELUAEG

Keeluaeg

Siga

Lihale ja söödavatele kudede: null päeva.

Vasikas

Lihale ja söödavatele kudede: 28 päeva.

Kana

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

Mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inimtoiduks. Mitte kasutada 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

Küülik

Lihale ja söödavatele kudedele: null päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kõlblikkusaeg pärast mahuti esmast avamist: kasutada kohe.

Kõlblikkusaeg pärast joogivees või piimas lahustamist vastavalt juhendile: 24 tundi.

12. ERIHOIATUSED

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Veterinaarravimit tuleb kasutada loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringute alusel. Kui see ei ole võimalik, tuleb ravi aluseks võtta kohalikud (piirkonna, talu) epidemioloogilised andmed sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Kui farmis on diagnoositud *Salmonella* Dublin, tuleb rakendada kontrolliabinõud, sh haigusstaatuse jooksev jälgimine, vaksineerimine ning bio-ohutuse ja liikumise kontroll. Järgida tuleb olemasolevaid riiklikke kontrolliprogramme.

Ravimi omaduste kokkuvõttes olevate juhiste mittejärgimine veterinaarravimi kasutamisel võib suurendada apramütsiiniresistentsete bakterite esinemist ja võimaliku ristresistentsuse tõttu vähendada aminoglükosiidravi efektiivsust.

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvestada ametlikke riiklikke ja piirkondlikke mikroobitõrjenõudeid.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on apramütsiini või mõne teise aminoglükosiidi suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Ravim võib kokkupuutel naha või silmadega ja sissehingamisel põhjustada ärritust või ülitundlikkust. Vältige ravimi vee või piimaga segamisel kokkupuudet silmade, naha ja limaskestadega ning tolmu sissehingamist.

Veterinaarravimi käsitlemisel tuleb kasutada järgnevaid isiklikke kaitsevahendeid: kindaid, maski, kaitseprille ja kaitseriietust.

Kasutamise järel peske käsi.

Silma sattumisel peske kohta rohke veega. Kokkupuutel nahaga peske põhjalikult seebi ja veega.

Ärrituse püsimisel pöörduge arsti poole.

Juhusliku allaneelamise korral pöörduge kohe arsti poole ja näidake pakendi infolehte või etiketti.

Kokkupuutele järgnevate sümptomite, näiteks nahalööbe korral pöörduge kohe arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või etiketti. Näo, huulte või silmade paistetus või hingamisraskused on tõsisemad sümptomid ja nõuavad kiiret arstiabi.

Tiinus ja laktatsioon

Siga

Veterinaarravimi ohutus emistel tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Veis

Kasutamine tiinuse või laktatsiooni perioodil ei ole ette nähtud.

Küülik

Tiinuse 6. ja 18. päeva vahele jääval ajal manustatud suukaudsed apramütsiiniannused (k.a raviannustest väiksemad annused) on näidanud fetotoksilist toimet. Mitte kasutada tiinuse ajal.

Munemisperiood

Kana

Mitte kasutada munevatel kanadel ja 4 nädala jooksul enne munemisperioodi algust.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aminoglükosiidid võivad halvendada neerude tööd. Aminoglükosiidide manustamisel neeruhäirega loomadele või koos teiste neerutööd mõjutavate ainetelega võib seega kaasneda mürgistusrisk. Aminoglükosiidid võivad tekitada neuromuskulaarse blokaadi. Ravitavate loomade tuimestusel on soovitatav sellega arvestada.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Siga: sigadele on joogiveega 28 päeva kestel ilma negatiivse reaktsioonita antud soovituslikust annusest kuni üheksa korda suuremaid ravimiannuseid.

Vasikas: vasikatele anti piimaasendajas apramütsiini viis päeva annustes kuni 120 mg/kg kehakaalu kohta; mürgist mõju ei täheldatud.

Kana: ühekordse suukaudse annuse 1000 mg/kg kehakaalu kohta puhul kanadel suremust ei täheldatud. Kanadele anti 15 päeva kestel ilma negatiivse reaktsioonita soovituslikust annusest kuni 5 korda suuremaid ravimiannuseid.

Võimaliku mürgistuse sümptomid on järgmised: pehme roe, kõhulahtisus, oksendamine (kaalukaotus, isutus jms), neerukahjustus ning kesknärvisüsteemi mõjud (vähenenud aktiivsus, reflekside kadu, krambid jne).

Ärge ületage soovitatud annust.

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.

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

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

<PP/KK/AAAA>

Täidetakse liikmesriigis.

15. LISAINFO

Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis:

Keevituse ja rõhuga suletud 4-kihiline polüetüleentereftalaadist (PET), polüetüleenist, alumiiniumfooliumist ja Surlyn-ionomeerist kotike. Ühes kotikeses on 1×10^6 RÜ apramütsiini massiga 1,8 g. Kotikesed on pakitud 50 kaupa pappkarpidesse.

Keevituse ja rõhuga suletud 4-kihiline polüetüleentereftalaadist (PET), polüetüleenist, alumiiniumfooliumist ja Surlyn-ionomeerist kotike. Ühes kotikeses on 2×10^6 RÜ apramütsiini massiga 3,6 g. Kotikesed on pakitud 50 kaupa pappkarpidesse.

Kõrgtihedast polüetüleenist pudel keeratava polüpropüleenkorgiga. Ühes pudelis on 50×10^6 RÜ apramütsiini massiga 91 g.

Surve all keemisega suletud kandilise põhjaga lamineeritud paberkott. Ühes kotis on 1000×10^6 RÜ apramütsiini massiga 1812 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.