

## **I Pielikums**

**Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs**

| <b>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</b> | <b>Reģistrācijas<br/>apliecības<br/>īpašnieks</b>                                                                                      | <b>Nosaukums</b>                                                                                                                                 | <b>Piešķirtais<br/>nosaukums</b> | <b>Stiprums</b>                                                                                                    | <b>Zāļu forma</b>                                          | <b>Dzīvnieku<br/>sugas</b>    | <b>Lietošanas<br/>veids</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Dānija                        | Elanco Animal<br>Health A/S<br>Eli Lilly Danmark<br>A/S<br>Lyskær 3E, 2 tv.<br>DK-2730 Herlev<br>Denmark                               | Apralan Vet.                                                                                                                                     | Apramicīna<br>sulfāts            | Apramicīna sulfāta<br>333 mg/ml<br>līdzvērtīgi<br>apramicīna<br>230 mg/ml                                          | Pulveris<br>lietošanai ar<br>dzeramo ūdeni                 | Telji, cūkas                  | Iekšķīgi                    |
| Francija                      | Lilly France<br>24 Boulevard Vital<br>Bouhot<br>92200 Neuilly Sur<br>Seine<br>France                                                   | APRALAN BUvable                                                                                                                                  | Apramicīna<br>sulfāts            | 1 g pulvera satur<br>1 g apramicīna<br>(sulfāta veidā)                                                             | Pulveris dzerama<br>šķīduma<br>pagatavošanai               | Telji, cūkas,<br>truši        | Iekšķīgi                    |
| Vācija                        | Lilly Deutschland<br>GmbH<br>Abt. Elanco Animal<br>Health<br>Werner-Reimers-<br>Straße 2-4<br>D-61352 Bad<br>Homburg<br>Germany        | Apralan soluble, 500 mg/g<br>Pulver zum Eingeben über<br>das Trinkwasser für<br>Schweine (Läufer, Ferkel),<br>Apramycin (als<br>Apramycinsulfat) | Apramicīna<br>sulfāts            | 1 g pulvera satur<br>500 mg<br>apramicīna, kas<br>apramicīna sulfāta<br>veidā 2,2 ml<br>līdzvērtīgs 1 g<br>pulvera | Pulveris<br>lietošanai ar<br>dzeramo ūdeni                 | Cūkas (sivēni<br>un jaunlopi) | Iekšķīgi                    |
| Īrija                         | Eli Lilly and<br>Company Limited<br>Elanco Animal<br>Health<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>United Kingdom | Apralan Soluble Powder for<br>oral solution                                                                                                      | Apramicīna<br>sulfāts            | 100% w/w                                                                                                           | Pulveris iekšķīgi<br>lietojama<br>šķīduma<br>pagatavošanai | Telji, cūkas,<br>cāļi         | Iekšķīgi                    |

| <b>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</b> | <b>Reģistrācijas<br/>apliecības<br/>īpašnieks</b>                                                                                                            | <b>Nosaukums</b>                                                                                          | <b>Piešķirtais<br/>nosaukums</b> | <b>Stiprums</b>                                                                                                                                                                           | <b>Zāļu forma</b>                                          | <b>Dzīvnieku<br/>sugas</b>         | <b>Lietošanas<br/>veids</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Itālija                       | Ely Lilly Italia SpA<br>Via A. Gramsci,<br>731/733<br>50019 Sesto<br>Fiorentino<br>(Firenze)<br>Italy                                                        | Apralan Solubile polvere<br>per soluzione orale per<br>Suini, Polli da carne e<br>Conigli                 | Apramicīna<br>sulfāts            | 100 g pulvera<br>satur 100 g<br>apramicīna sulfāta                                                                                                                                        | Pulveris iekšķīgi<br>lietojama<br>šķīduma<br>pagatavošanai | Cūkas,<br>broileri un<br>truši     | Iekšķīgi                    |
| Portugāle                     | Lilly Portugal<br>Produtos<br>Farmacêuticos,<br>Lda<br>Torre Ocidente<br>Rua Galileu Galilei,<br>N.º 2, Piso 7<br>Fracção A/D<br>1500-392 Lisboa<br>Portugal | Apralan Pó para solução<br>oral para administração na<br>água de bebida para<br>vitelos, suínos e frangos | Apramicīna<br>sulfāts            | Apramicīna sulfāts<br>līdzvērtīgs 50 g<br>apramicīna aktīvās<br>vielas vienā<br>pudelē.<br><br>Apramicīna sulfāts<br>līdzvērtīgs 1000 g<br>apramicīna aktīvās<br>vielas vienā<br>maisīnā. | Pulveris iekšķīgi<br>lietojama<br>šķīduma<br>pagatavošanai | Teļi, cūkas,<br>cāļi               | Iekšķīgi                    |
| Spānija                       | Elanco Valquímica,<br>S.A.<br>Avda. de la<br>Industria, nº 30<br>Polígono Industrial<br>de Alcobendas<br>28108 Alcobendas<br>(Madrid)<br>Spain               | Girolan                                                                                                   | Apramicīna<br>sulfāts            | Apramicīna sulfāts<br>līdzvērtīgs 50 g<br>apramicīna aktīvās<br>vielas vienā<br>pudelē.<br><br>Apramicīna sulfāts<br>līdzvērtīgs 1000 g<br>apramicīna aktīvās<br>vielas vienā<br>maisīnā. | Pulveris iekšķīgi<br>lietojama<br>šķīduma<br>pagatavošanai | Liellopi,<br>cūkas, cāļi,<br>truši | Iekšķīgi                    |

| <b>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</b> | <b>Reģistrācijas<br/>apliecības<br/>īpašnieks</b>                                                                                       | <b>Nosaukums</b>                            | <b>Piešķirtais<br/>nosaukums</b> | <b>Stiprums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Zāļu forma</b>                                          | <b>Dzīvnieku<br/>sugas</b>              | <b>Lietošanas<br/>veids</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| Nīderlande                    | Elanco Europe Ltd<br>Lilly House<br>Priestley Road<br>Basingstoke<br>RG24 9NL<br>United Kingdom                                         | Apralan oplosbaar                           | Apramicīna<br>sulfāts            | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pulveris iekšķīgai<br>lietošanai                           | Jaundzimuši<br>teļi, cūkas,<br>broileri | Iekšķīgi                    |
| Apvienotā<br>Karaliste        | Eli Lilly and<br>Company Limited<br>Elanco Animal<br>Health<br>Priestley Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>United Kingdom | Apralan Soluble Powder for<br>oral solution | Apramicīna<br>sulfāts            | Apramicīna sulfāts<br>līdzvērtīgs 50 g<br>apramicīna aktīvās<br>vielas vienā<br>pudelē.<br><br>Apramicīna sulfāts<br>līdzvērtīgs 1 g<br>apramicīna aktīvās<br>vielas vienā<br>paciņā.<br><br>Apramicīna sulfāts<br>līdzvērtīgs 1000 g<br>apramicīna aktīvās<br>vielas vienā<br>maisiņā. | Pulveris iekšķīgi<br>lietojama<br>šķīduma<br>pagatavošanai | Teļi, cūkas,<br>cāļi                    | Iekšķīgi                    |

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu  
aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

# ***Girolan* un sinonīmiskā nosaukuma zāļu *Apralan* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)**

## **1. Ievads**

*Girolan* un sinonīmiskā nosaukuma zāles *Apralan* ir pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu, un tās satur aktīvo vielu apramicīna sulfātu. Apramicīns ir plaša spektra aminociklītola antibiotika, ko producē *Streptomyces tenebrarius* celms. Apramicīns ir baktericīds minimālajā inhibējošajā koncentrācijā (*MIC*) un ir efektīvs gan pret gramnegatīvām, gan grampozitīvām baktērijām un dažiem mikoplazmas celmiem.

Spānija 2016. gada 24. jūnijā atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 34. pantam iesniedza Eiropas Zāļu aģentūrai (aģentūrai) pārvērtēšanas paziņojumu par *Girolan* un sinonīmiskā nosaukuma zālēm *Apralan*. Pārvērtēšanas paziņojuma pamatā ir bažas par ES dalībvalstu pieņemtajiem atšķirīgajiem lēmumiem, kas izraisījuši pretrunas zāļu informācijā, piemēram, par mērķa sugām, lietošanas indikācijām, devām un lietošanas ilgumu, kā arī ierobežojumu periodu. Veterināro zāļu komitejai (CVMP) lūdza sniegt atzinumu šajā jautājumā un saskaņot informāciju par zālēm *Girolan* un sinonīmisko nosaukumu zālēm *Apralan* (turpmāk tekstā – *Girolan*).

## **2. Pieejamo datu apspriešana**

CVMP norādīja, ka visā *Girolan* zāļu informācijā aktīvā viela tika izteikta kā "g (grami) apramicīna aktivitātes". To neuzskatīja par pieņemamu, jo aktīvās vielas stiprums jāizsaka kā SV/g zāļu, jo pārbaudi veic ar mikrobioloģisku metodi. Balstoties uz vēsturiskajiem datiem par partijām, tika noteikts, ka mērķa iedarbība ir 552 000 SV/g apramicīna, un zāļu informācijā frāze "g apramicīna aktivitātes" visos gadījumos tika aizstāta ar līdzvērtīgu SV/g vērtību. Turklāt dažās dalībvalstīs bija atļauta mērierīce *Girolan* lietošanai. Arī to uzskatīja par nepieļaujamu, jo dozēšanu pēc zāļu svara uzskata par vispiemērotāko veidu devas reproducējamībai, tāpēc no zāļu informācijas svītrojā jebkādas norādes par mērierīci. Turklāt, ņemot vērā sniegtos datus un saskaņā ar "Norādījumiem par gatavo zāļu derīguma termiņa sākumu" (EMA/CVMP/453/01)<sup>1</sup>, pārdošanai iepakotu veterināro zāļu derīguma termiņu, kas bija 3 gadi, samazināja uz 18 mēnešiem.

### **Cūkas (atšķirti sivēni)**

Cūkas ir apstiprinātas kā mērķa suga visām zālēm, uz ko attiecas šī pārvērtēšanas procedūra, un ir apstiprināta arī ierosinātā indikācija "Pret apramicīnu jutīga *Escherichia coli* izraisīta bakteriāla enterīta ārstēšana". Lai to pamatotu, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* uzņēmības datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Lielā visas Eiropas mēroga pētījumā aprēķinātās *MIC*<sub>90</sub> vērtības apramicīna iedarbībai pret *E. coli* cūkām bija 16 µg/ml. Tas atbilst datiem no zinātniskajām publikācijām. Tika ierosināta cūku izcelsmes *E. coli* savvaļas tipa robežvērtība ≥32 µg/ml. Jaunākie dati par klīniskiem izolātiem no dažādām Eiropas valstīm liecina, ka pieaug pret apramicīnu rezistenta *E. coli* īpatsvars. Dažos pētījumos ir norādīts, ka procentuālais rezistences apmērs ir 38% (*MIC* dati) vai pat augstāks, nosakot pēc disku difūzijas metodes (līdz 82,1%).

Tika iesniegti 23 lauka pētījumi par *Girolan* šķīstošā pulvera lietošanu kolibacilozes ārstēšanai atšķirtiem sivēniem. Šos pētījumus veica Grieķijā, Itālijā, Spānijā, Apvienotajā Karalistē, ASV un Kanādā. Pētījumos analizēja apramicīna efektivitāti devās no 3,45 mg/kg ķermeņa masas (ķ. m.) dienā līdz 75 mg/kg ķ. m. dienā, zāles pievienojot dzeramajam ūdenim, un ārstēšanas ilgums bija 3, 5 vai 7 dienas pēc kārtas. Tika pierādīta apramicīna efektivitāte, ko mērija kā ķermeņa masas pieaugumu, uzlabota barošanas efektivitāte, zemāks mirstības līmenis, kā arī caurejas un klīnisko

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

pazīmju smaguma pakāpes samazināšanās. Tika pierādīts, ka apramicīna lietošana dienas devā 12 500 SV apramicīna uz kg ķ. m. (kas atbilst 22,5 mg zāļu uz kg ķ. m.), zāles pievienojot dzeramajam ūdenim un lietojot septiņas dienas, ir efektīva metode kolibacilozes kontrolei sīvēniem pēc atšķiršanas no sīvēnmātes.

Jānorāda, ka dažās dalībvalstīs *Girolan* bija reģistrētas arī *Salmonella* infekcijas ārstēšanai cūkām, taču reģistrācijas apliecības īpašnieks nolēma atsaukt šo indikāciju, jo to nevarēja pamatot. CVMP pieņēma *Salmonella* indikācijas svītrosānu.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu dati par atliekvielu izvadīšanu liecina, ka apramicīns pēc iekšķīgas lietošanas parasti labi neuzsūcas no zarnām, kas atbilst pieejamajai informācijai no zinātniskajām publikācijām. Tāpēc ierosinātais ierobežojumu periodu nulle dienas cūkgaļas un subproduktu lietošanai uzskatīja par pieņemamu.

### **Teļi pirms atgrešanas funkcijas sākšanās**

Teļi kā mērķa suga ir apstiprināti Dānijā, Francijā, Īrijā, Nīderlandē, Portugālē, Spānijā un Apvienotajā Karalistē. Lai pamatotu ierosināto indikāciju "Pret apramicīnu jutīga *Escherichia coli* izraisīta bakteriāla enterīta un *Salmonella enterica* apakšsugas *enterica* Dublinas serotipa klīnisko uzliesmojumu ārstēšana", reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par *in vitro* uzņēmību un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Lielā visas Eiropas mēroga pētījumā aprēķinātās MIC<sub>90</sub> vērtības apramicīna iedarbībai pret *E. coli* teļiem bija 16 µg/ml. Šie dati atbilst pieejamajai informācijai no zinātniskajām publikācijām. Ierosinātā savvaļas robežvērtība liellopu izcelsmes *E. coli* bija ≥32 µg/ml. Plašāki dati par klīniskiem izolātiem no dažādām Eiropas valstīm liecina, ka pret apramicīnu rezistenta *E. coli* īpatsvars ir 12%.

Lai gan uzskatīja, ka *Salmonella* celmi parasti ir jutīgi pret apramicīnu (MIC ≤16 µg/ml), jānorāda, ka ar apramicīnu vajadzētu ārstēt tikai *Salmonella* uzliesmojumus ar klīniskām pazīmēm (teļiem tos izraisa *Salmonella* Dublinas serotips). Papildu dati no 2014. gada liecina, ka *Salmonella* Dublinas serotips lielākoties ir uzņēmīgs pret apramicīnu (96,5% izolātu bija uzņēmīgi pret visiem paneli iekļautajiem antibakteriālajiem līdzekļiem, tostarp apramicīnu).

Tika veikti septiņi aklīnāti pētījumi Grieķijā, Itālijā, Spānijā un Apvienotajā Karalistē. Šajos pētījumos iesaistītie vīriešu dzimuma teļi bija apmēram nedēļu veci un dabiski inficēti ar *E. coli* un/vai *Salmonella* spp. Apramicīnu lietoja devā 0, 20 un 40 mg apramicīna aktivitātes uz kg ķ. m. vienreiz dienā 5 dienas pēc kārtas. Katrā pētījumā visiem teļiem katru dienu veica pilnīgu klīnisko izmeklēšanu vismaz pirmās nedēļas laikā. Apramicīna iekšķīga lietošana teļiem vienreiz dienā piecas dienas pēc kārtas devā 20 mg apramicīna uz kg ķ. m. vai 40 mg apramicīna uz kg ķ. m. efektīvi samazināja mirstību. Izdzīvojušie teļi neārstētā kontroles grupā divpadsmit dienu laikā nepieņēmas svarā, savukārt izdzīvojušajiem teļiem grupās, saņemot ārstēšanu, vidējais dienas svara pieaugums nozīmīgi palielinājās. Kopējais klīniskais rādītājs grupā, saņemot 40 mg apramicīna uz kg ķ. m., uzlabojās straujāk nekā grupā, kur saņēma 20 mg apramicīna uz kg ķ. m., bet šajā grupā uzlabojums bija straujāks nekā grupā, kur saņēma 0 mg apramicīna uz kg ķ. m. Visas no ārstētajiem un neārstētajiem dzīvniekiem izolētās baktērijas bija uzņēmīgas pret 16 µg/ml vai mazāku apramicīna devu. Tika pierādīts, ka ar apramicīna perorālu ievadīšanu devā 20 mg/kg ķ. m. vai 40 mg/kg ķ. m. piecas dienas pēc kārtas efektīvi ārstēja kolibacilozi un salmonelozi jauniem teļiem lauka apstākļos.

Attiecībā uz *Salmonella* veica vēl 27 eksperimentu sēriju ar teļiem, no kuriem 15 bija terapeitiski, un 12 – profilaktiski. Šajos pētījumos iesaistīja vienu līdz trīs dienas vecus teļus, ko eksperimentu vajadzībām inficēja ar *Salmonella* Dublinas serotipu vai *Salmonella typhimurium*, kas ir *Salmonella* spp. serotipi, kurus visbiežāk novēro liellopu sugām. Apramicīna bāzi vai apramicīna sulfātu lietoja dienas devā 0, 5,5, 11, 22 un/vai 44 mg/kg ķ. m. 5 vai 10 dienas pēc kārtas. Galvenais efektivitātes kritērijs bija mirstība. Šajos pētījumos iegūtie rezultāti liecināja, ka gan terapeitiskos,

gan profilaktiskos eksperimentos ar salmonelozi teļiem apramicīna sulfātam un apramicīna bāzei bija līdzīga iedarbība. Ārstēšana ar apramicīna devām līdz 22 mg/kg ķ. m. nodrošināja gandrīz lineāru devas un atbildes reakcijas attiecību, izsakot izdzīvošanas procentos. Tika pierādīts, ka ar apramicīna devām no 22 līdz 44 mg/kg ķ. m., lietojot to 5 līdz 10 dienas pēc kārtas, nodrošina efektīvu terapiju pret eksperimentālu salmonelozi teļiem.

CVMP uzskatīja, ka antibakteriālo līdzekļu lietošana *Salmonella* gadījumā varētu palielināt selektīvo spiedienu un potenciāli veicināt plašāku rezistenci pret antibakteriālajiem līdzekļiem. Pat saimniekorganismam pielāgojušies serotipi (kā *Salmonella* Dublīnas serotips) var izraisīt saslimšanu cilvēkiem (Evangelopoulou et al., 2014<sup>2</sup>; Singh, 2013<sup>3</sup>), tāpēc, lietojot antibakteriālos līdzekļus produktīviem dzīvniekiem, jāizvērtē *Salmonella* zoonozes nozīmīgums un sekas sabiedrības veselībai (EFSA un ECDC, 2016<sup>4</sup>). Lai gan ir atzīts, ka *Salmonella* Dublīnas serotips nav izplatīts salmonelozes cēlonis cilvēkiem, šī infekcija var būt smaga.

Tomēr nesenās zinātniskās publikācijas liecina, ka šī saslimšana ir skārusi liellopus Eiropā, piemēram, Īrijā (O'Leary, 2014<sup>5</sup>) un Apvienotajā Karalistē (Henderson and Mason, 2017<sup>6</sup>). Pierādīts, ka apramicīns efektīvi ārstē *Salmonella* infekcijas teļiem un samazina mirstību, tāpēc šo zāļu lietošanu var pamatot ar dzīvnieku labturību. Turklāt apramicīna lietošanu uzskatīja par vēlamāku nekā kritiskāku antibakteriālo līdzekļu, piemēram, fluorhinolonu, potenciālu lietošanu. Tāpēc CVMP uzskatīja, ka ir pamatoti saglabāt *Salmonella* Dublīnas serotipa indikāciju zālēm *Girolan*. Attiecīgi tika atzīts, ka zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā "Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem" jāpievieno šāds teksts: "*Ja fermā ir diagnosticēts Salmonella Dublīnas serotips, ir jāapsver kontroles pasākumi, tostarp slimības stāvokļa pastāvīga novērošana, vakcinācija, bioloģiskā drošība un pārvietošanās kontrole. Jāievēro nacionālās kontroles programmas, ja tās ir pieejamas.*"

Saskaņotā harmonizētā deva abu indikāciju gadījumā bija 40 000 SV apramicīna uz kg ķ. m. dienā (kas atbilst 72 mg zāļu uz kg ķ. m.) 5 dienas pēc kārtas.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu tikai vienu no iesniegtajiem atliekvielu izvadīšanas pētījumiem uzskatīja par piemērotu statistiskai analizēšanai. Devas, lietošanas veids un lietošanas biežums ir tādi, kā ierosināts zāļu informācijā. Šajā pētījumā noteica, ka ierobežojumu periods teļu gaļai un subproduktiem ir 28 dienas, kas ir pamatots ar citām sniegtajām atsaucēm.

## Vistas

Vistas kā mērķa suga ir apstiprinātas Īrijā, Itālijā, Nīderlandē, Portugālē, Spānijā un Apvienotajā Karalistē. Ierosinātā indikācija bija "Pret apramicīnu jutīga *Escherichia coli* izraisītas kolibacilozes un nezoonotiskas *Salmonella* (*Salmonella Pullorum* un *Salmonella Gallinarum*) ārstēšana". Lai to pamatotu, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* uzņēmības datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Dažādās Eiropas uzraudzības programmās vistu *E. coli* izolāts bija jutīgs pret apramicīnu. MIC<sub>90</sub> bija 8 µg/ml vai mazāk. CVMP norādīja, ka dati par klīniskiem izolātiem no dažādām Eiropas valstīm liecina, ka pret apramicīnu rezistentu *E. coli* īpatsvars ir mazāk nekā 10%.

<sup>2</sup> 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

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

<sup>4</sup> 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)

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

<sup>6</sup> Henderson, K. and Mason, C. 2017. 'Diagnosis and control of *Salmonella* Dublin in dairy herds' In Practice 39:158-168.<sup>7</sup> 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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis 12 lauka pētījumus, lai pamatotu efektivitāti indikācijā pret *E. coli*. Tie tika veikti Grieķijā, Itālijā un Jordānijā, iesaistot 27-29 dienas vecus komercfermu broilerus ar dabīgu *E. coli* infekciju. Visos pētījumos dzīvniekus izmeklēja, lai pirms ārstēšanas uzsākšanas apstiprinātu diagnozi. Kad iespējams, baktēriju izolātiem pārbaudīja jutīgumu un noteica serotipu. Iegūtie rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgu mirstības atšķirību starp visām ar apramicīnu ārstētajām grupām un neārstētajām kontrolgrupām. Tika novērota skaidra saistība starp devu un atbildes reakciju attiecībā uz mirstības līmeni.

Jānorāda, ka kolibaciloze vistām būtībā ir sistēmiska infekcija, kas skar dažādus orgānus, un galvenokārt inficēšanās notiek caur elpošanas sistēmu. Lai gan elpošanas sistēmu uzskata par nozīmīgu infekcijas iekļuves ceļu, antibakteriālajiem līdzekļiem paredzēts iedarboties infekcijas vietā. Tāpēc jāņem vērā zāļu efektivitātes pamatošana dažādos pētījumos, kuros lietoja šīs veterinārās zāles terapeitiskā, nevis profilaktiskā nolūkā. Šajos pētījumos dzīvniekus izmeklēja, lai pirms ārstēšanas uzsākšanas apstiprinātu diagnozi bakterioloģiski un pēc bojājumiem dažādos orgānos. Ar ārstēšanu samazināja mirstību, un liemeņos nebija bojājumu. Kopumā ar dokumentāciju pamatoja *Giolan* lietošanu kolibacilozes ārstēšanai vistām.

Attiecībā uz *Salmonella* indikāciju tika iesniegti jaunākie dati, kas liecina, ka *Salmonella* spp. ir laba uzņēmība pret apramicīnu, taču dati par *Salmonella Gallinarum* bija no Nigērijas (Agbaje et al., 2010<sup>7</sup>) un Korejas (Kang et al., 2010<sup>8</sup>), un epidemioloģiskā situācija Eiropa varētu būt citāda. Netika sniegti nekādi dati par *Salmonella Pullorum*. Nebija pieejami nekādi nesenī dati par Eiropā notikušos klīniskajos gadījumos iegūtu *Salmonella Gallinarum* vai *Salmonella Pullorum* izolātu uzņēmību, jo šo serotipu izraisīta salmoneloze Eiropā kopš 2007. gada nav konstatēta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vienu lauka pētījumu ar vistām, kas mākslīgi inficētas ar *Salmonella Pullorum*. Mērķis bija novērtēt apramicīna sulfāta efektivitāti šo infekciju ārstēšanā, to lietojot dzeramajā ūdenī piecas dienas pēc kārtas devā 75, 150 un 225 mg uz litru. No pētījuma varēja secināt, ka ar apramicīnu var kontrolēt *Salmonella Pullorum* infekcijas. Arī šajā gadījumā nebija sniegti nekādi dati par *Salmonella Gallinarum*, tāpēc šo indikāciju nevērtēja sīkāk.

*Salmonella* ir viens no izplatītākajiem mikroorganismiem, kas izraisa ar pārtiku saistītus zoonožu uzliesmojumus un gadījumus cilvēkiem Eiropā (EFSA un ECDC, 2016<sup>4</sup>). Eiropas programmas *Salmonella* kontrolei mājputnos Eiropā ir vērstas uz *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Hadar*, *Salmonella Virchow* un *Salmonella Infantis*, kas ir pieci visbiežāk sastopamie salmonelozes serotipi cilvēkiem (Regula (EK) Nr. 2160/2003<sup>9</sup>). Proti, šie pieci serotipi ir zināmi kā zoonozes izraisītāji nacionālajās programmās, kas ieviestas mājputnu slimību kontrolei Eiropā. Saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 1177/2006<sup>10</sup> antibakteriālos līdzekļus nedrīkst izmantot nacionālajās *Salmonella* kontroles programmās, jo pastāv risks sabiedrības veselībai saistībā ar rezistences attīstību, selekciju un izplatīšanos. Tomēr *Salmonella Pullorum* izraisītu saslimšanu uzskata par izņēmuma apstākļiem, kad ir nepieciešams ārstēt (vai izkaut) klīniski skartās saimes. Tas ir noteikts Regulā (EK) Nr. 2160/2003<sup>9</sup> un balstīts uz EFSA atzinumu (2004)<sup>11</sup>.

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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](#)

<sup>10</sup> 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](#)

<sup>11</sup> 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<sup>12</sup> 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](#)

Tomēr tajā pašā EFSA dokumentā ir arī noteikts:

- jebkāda antibakteriālo līdzekļu lietošana mājputniem palielinās tādu zoonotisku baktēriju kā *Salmonella* spp. rezistences veidošanās un izplatības risku.
- Kopumā no pārtikas nekaitīguma/sabiedrības veselības viedokļa ir maz pamatojuma lietot antibakteriālos līdzekļus *Salmonella* spp. kontrolei mājputnos. Visos izņēmuma apstākļos, kad lietošana ir pamatota ar dzīvnieku veselību un labturību, ir jāņem vērā sekas sabiedrības veselībai.
- Ar antibakteriālo līdzekļu lietošanu nekad nenodrošina pilnīgi efektīvu *Salmonella* spp. kontroli, jo nav iespējams likvidēt visus organismus inficētā saimē.
- Ja antibakteriālos līdzekļus lieto vaislas saimēm vai to tiešajiem pēcnācējiem, pastāv risks, ka selekcionētas rezistentās baktērijas var izplatīties uz vairākām saimēm ar piesārņotu inkubējamo olu un piesārņotas perēšanas vides starpniecību.
- Netika identificētas nekādas konkrētas priekšrocības antibakteriālo līdzekļu lietošanai gaļas putnu saimēm. Gaļas putnu ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem paaugstina to liemeņu piesārņošanas risku ar rezistentām *Salmonella* spp. un *Campylobacter* spp. baktērijām, kā arī rezistentām komensālām baktērijām, kas var pārnest rezistentos gēnus arī uz citām baktērijām.
- Ja jau pastāv, attīstās vai tiek iegūta rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem, tad antibakteriālo līdzekļu lietošana klīniski inficētu saimju ārstēšanai, *Salmonella* infekcijas profilaksei vai tādu inficētu saimju ārstēšanai, kam nav klīnisko pazīmju, veicinās rezistentu baktēriju celmu selekciju un izplatību visā ražošanas piramīdā.

Turklāt Regulā (ES) Nr. 2016/429 ("Dzīvnieku veselības tiesību akts")<sup>12</sup>, kur sniegti noteikumi par cilvēkiem vai dzīvniekiem pārnēsājamu dzīvnieku slimību profilaksi un kontroli, 46. pantā noteikts, ka dalībvalstis var veikt pasākumus attiecībā uz veterināro zāļu izmantošanu sarakstā norādītām slimībām, lai nodrošinātu iespējami iedarbīgu šo slimību profilaksi vai kontroli, ar noteikumu, ka šādi pasākumi ir piemēroti vai vajadzīgi. Šajos pasākumos var ietvert, piemēram, veterināro zāļu lietošanas aizliegumu un ierobežojumus. Šīs regulas sarakstā ir iekļauta zoonotiska *Salmonella*. Turklāt Eiropas Komisijai šajā sakarībā saskaņā ar 264. pantu ir jāpieņem deleģētie akti par minētā saraksta grozīšanu. Slimību sarakstā iekļauj, ja tā ir tikusi novērtēta saskaņā ar 7. pantu. Tāpēc nesenā EFSA zinātniskajā atzinumā (2017. gada jūnijs)<sup>13</sup> *Salmonella* infekciju mājputniem (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* un *Salmonella arizonae*) vērtēja saskaņā ar Dzīvnieku veselības tiesību akta kritērijiem. Atbilstoši veiktajam novērtējumam *Salmonella* ir uzskatāma par piemērotu iekļaušanai Dzīvnieku veselības tiesību akta sarakstā ar slimībām, kuru gadījumā veicami 5. panta 3. punktā minētie Savienības intervences pasākumi. Galvenās sarakstā norādāmās dzīvniekus sugas ir visas mājputnu sugas un savvaļas sugas, galvenokārt no zosveidīgo un vistveidīgo kārtas. Šajā ziņojumā norādīts, ka attīstītās valstīs antibakteriālos līdzekļus reti izmanto *Salmonella Pullorum* un *Salmonella Gallinarum* ārstēšanai komerciālās saimēs, jo šie līdzekļi nelikvidē infekciju saimē, un to vietā izmanto citus kontroles pasākumus, piemēram, augsta līmeņa bioloģisko drošību, pārvietošanās ierobežojumus un depopulāciju.

Tāpēc CVMP secināja, ka indikāciju *Salmonella* ārstēšanai mājputniem nevarēja pamatot un tā ir jāsvītro no *Girolan* zāļu informācijas.

<sup>12</sup> 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](#)

<sup>13</sup> 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> <sup>14</sup> World Health Organization (2017). Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – [link](#)

Attiecībā uz ierobežojumu periodu vistas gaļas un subproduktu lietošanai reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairākus atliekvielu izvadīšanas pētījumus. Visi pētījumi ir veikti ar maksimālo zāļu informācijā ierosināto devu. Ņemot vērā pieejamo informāciju, ierosināto ierobežojumu periodu nulle dienas vistu gaļas un subproduktu lietošanai uzskatīja par pieņemamu.

#### Truši

Truši kā mērķa suga iepriekš bija apstiprināti Francijā, Itālijā un Spānijā. Lai pamatotu ierosināto indikāciju "Pret apramicīnu jutīga *Escherichia coli* izraisīta bakteriāla enterīta ārstēšana un metafilakse", reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* uzņēmības datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Ierobežotie MIC dati liecina, ka no trušiem iegūtos *E. coli* izolātos apramicīna MIC<sub>90</sub> ir 3,5 µg/ml un rezistento celmu īpatsvars ir <20%.

Tika veikts nesen veikts pivotāls klīniskais lauka pētījums. To veica saskaņā ar labas klīniskās prakses principiem. Šajā aklinātajā, randomizētajā pētījumā lietoja *Girolan* dienas devā 20 000 SV apramicīna uz kg ķ. m. (kas atbilst 36 mg zāļu uz kg ķ. m.) 5 dienas pēc kārtas, un to salīdzināja ar kolistīnu saturošām atsaucēs zālēm, ko kontroles grupā lietoja devā 100 000 SV kolistīna uz kg ķ. m. dienā. *E. coli* klātbūtni pierādīja ar iepriekš veiktu bakterioloģisko vai klīnisko pārbaudi rezultātiem un apstiprināja paraugos no trušiem, kas tika nokauti vai atrasti miruši pēc iesaistīšanas pētījumā. Ārstēšanu uzsāka divas nedēļas pēc atšķiršanas, kad bija skaidri nosakāmas kolibacilozes pazīmes. Pēc zāļu lietošanas uzsākšanas kumulatīvā mirstība samazinājās līdzīgi, jo apramicīna grupā rezultāti nebija sliktāki kā kolistīna grupā. Tāpēc CVMP secināja, ka ierosinātā indikācija ir pamatota.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu dati par atliekvielu izvadīšanu liecina, ka apramicīns zāļu aprakstā ieteiktajās devās pēc iekšķīgas lietošanas parasti labi neuzsūcas no zarnām. Tāpēc ierosināto ierobežojumu periodu nulle dienas trušu gaļas un subproduktu lietošanai uzskatīja par pieņemamu.

### 3. Ieguvumu un riska novērtējums

#### Ievads

Šis ieguvumu un riska novērtējums tiek veikts Direktīvas 2001/82/EK 34. panta kontekstā, un atbilstoši tam pašreizējās procedūras mērķis ir panākt *Girolan* reģistrācijas nosacījumu saskaņošanu ES valstīs. Pārvērtēšanas rezultātā pilnībā tiek saskaņota zāļu informācija. Šajā novērtējumā galvenā uzmanība tiek pievērsta saskaņošanas aspektiem, kas var mainīt ieguvumu un riska attiecību.

*Girolan* ir pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu, un tas satur aktīvo vielu apramicīna sulfātu. Apramicīns ir plaša spektra aminociklitolā antibiotika, ko producē *Streptomyces tenebrarius* celms. Apramicīns ir baktericīds minimālajā inhibējošajā koncentrācijā un ir efektīvs gan pret gramnegatīvām, gan grampozitīvām baktērijām un dažiem mikoplazmas celmiem.

#### Ieguvumu novērtējums

Pamatojoties uz sniegtajiem datiem, var pamatot tālāk norādītās *Girolan* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas indikācijas.

Cūkas (atšķirti sivēni):

pret apramicīnu jutīga *Escherichia coli* izraisīta bakteriālā enterīta ārstēšana.

Teļi pirms atgremošanas funkcijas sākšanās:

pret apramicīnu jutīga *Escherichia coli* izraisīta bakteriāla enterīta un *Salmonella enterica* apakšsugas *enterica* Dublinas serotipa (*Salmonella* Dublinas serotips) klīnisko uzliesmojumu ārstēšana.

Vistas:

pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli* izraisītas kolibacilozes ārstēšana.

Truši:

pret apramicīnu jutīga *Escherichia coli* izraisīta bakteriālā enterīta ārstēšana un metafilakse.

### **Cūkas (atšķirti sivēni)**

Lai pamatotu indikāciju *E. coli* izraisīta bakteriāla enterīta ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* uzņēmības datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Eiropā iegūtiem *E. coli* izolātiem apramicīna  $MIC_{90}$  bija 16 µg/ml, un savvaļas robežvērtība bija  $\geq 32$  µg/ml. Iesniegtie dati arī liecināja, ka cūku izcelsmes *E. coli* izolātos pieaug rezistence pret apramicīnu, tāpēc indikācijas formulējumam tika pievienoti vārdi "pret apramicīnu jutīga".

Sniegtie klīniskie dati pierāda, ka *Girolan* efektīvi ārstē *E. coli* izraisītu bakteriālo enterītu, lietojot šīs zāles dienas devā 12 500 SV apramicīna uz kg ķ. m. (kas atbilst 22,5 mg zāļu uz kg ķ. m.) 7 dienas pēc kārtas.

### **Teļi pirms atgremošanas funkcijas sākšanās**

Lai pamatotu indikāciju *E. coli* izraisīta bakteriāla enterīta un *Salmonella* Dublinas serotipa izraisītu klīnisko uzliesmojumu ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* jutīguma datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Eiropā iegūtiem *E. coli* izolātiem apramicīna  $MIC_{90}$  bija 16 µg/ml, un savvaļas robežvērtība bija  $\geq 32$  µg/ml. Iesniegtie dati arī liecināja, ka liellopu izcelsmes *E. coli* izolātos rezistence pret apramicīnu nav ļoti izplatīta. Uzskatīja, ka *Salmonella* celmi parasti ir jutīgi pret apramicīnu ( $MIC \leq 16$  µg/ml), un <5% no *Salmonella* Dublinas serotipa celmiem tika uzrādīta rezistence pret apramicīnu.

Sniegtie klīniskie dati liecina, ka *Girolan* efektīvi ārstē *E. coli* izraisītu bakteriālo enterītu un *Salmonella* Dublinas serotipa izraisītus klīniskos uzliesmojumus, lietojot šīs zāles dienas devā 40 000 SV apramicīna uz kilogramu ķermeņa masas (kas atbilst 72 mg zāļu uz kg ķ. m.) 5 dienas pēc kārtas.

### **Vistas**

Lai pamatotu indikāciju kolibacilozes ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* jutīguma datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Eiropā iegūtiem *E. coli* izolātiem apramicīna  $MIC_{90}$  bija 8 µg/ml vai mazāk, un vistu izcelsmes *E. coli* procentuālā rezistence pret apramicīnu bija zemāka nekā 10%.

Sniegtie klīniskie dati pierāda, ka *Girolan* efektīvi ārstē kolibacilozi, lietojot šīs zāles dienas devā 80 000 SV apramicīna uz kilogramu ķermeņa masas (kas atbilst 144 mg zāļu uz kg ķ. m.) 5 dienas pēc kārtas.

Attiecībā uz *Girolan* lietošanu pret *Salmonella* uzskatīja, ka saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 1177/2006<sup>10</sup> antibakteriālos līdzekļus nedrīkst lietot *Salmonella* kontrolei un ārstēšanai mājputniem, izņemot ārkārtas apstākļos. Arī Regulā (ES) Nr. 2016/429 ("Dzīvnieku veselības tiesību aktā")<sup>12</sup> noteikts, ka dalībvalstis var veikt pasākumus attiecībā uz veterināro zāļu izmantošanu sarakstā norādītām slimībām, lai nodrošinātu iespējami iedarbīgu šo slimību profilaksi un kontroli. Turklāt Eiropas Komisijai ir jāpieņem deleģētie akti par minētā saraksta grozīšanu. Slimību sarakstā iekļauj, ja tā ir tikusi novērtēta saskaņā ar 7. pantu. Tāpēc EFSA zinātniskajā

atzinumā (2017)<sup>13</sup> *Salmonella* infekcija mājputniem (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* un *Salmonella arizonae*) tika novērtēta saskaņā ar Dzīvnieku veselības tiesību akta kritērijiem. Atbilstoši veiktajam novērtējumam *Salmonella* ir uzskatāma par piemērotu iekļaušanai Dzīvnieku veselības tiesību akta sarakstā ar slimībām, kuru gadījumā veicami 5. panta 3. punktā minētie Savienības intervences pasākumi. Galvenās sarakstā norādāmās dzīvniekus sugas ir visas mājputnu sugas un savvaļas sugas, galvenokārt no zosveidīgo un vistveidīgo kārtas. Šajā ziņojumā norādīts, ka attīstītās valstīs antibakteriālos līdzekļus reti izmanto *Salmonella Pullorum* un *Salmonella Gallinarum* ārstēšanai komerciālās saimēs, jo šie līdzekļi nelikvidē infekciju saimē, un to vietā tiek izmantoti citi kontroles pasākumi, piemēram, augsta līmeņa bioloģiskā drošība, pārvietošanās ierobežojumi un depopulācija. Tāpēc šī indikācija tika svītrotā.

## Truši

Lai pamatotu indikāciju *E. coli* izraisīta bakteriāla enterīta ārstēšanai un metafilaksei, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* uzņēmības datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumus.

Ierobežotie MIC dati liecina, ka no trušiem iegūtos *E. coli* izolātos apramicīna MIC<sub>90</sub> ir 3,5 µg/ml un rezistento celmu īpatsvars ir <20%.

Sniegtie klīniskie dati pierāda, ka *Girolan* efektīvi nodrošina *Escherichia coli* izraisīta bakteriāla enterīta ārstēšanu un metafilaksi, lietojot šīs zāles dienas devā 20 000 SV apramicīna uz kilogramu ķermeņa masas (kas atbilst 36 mg zāļu uz kg ķ. m.) 5 dienas pēc kārtas.

## Riska novērtējums

Attiecībā uz kvalitāti noteikts, ka zāļu mērķa iedarbība ir 552 000 SV/g apramicīna sulfāta, pamatojoties uz sniegtajiem vēsturiskajiem datiem par partijām. No zāļu informācijas ir svītrotas visas norādes par "g apramicīna aktivitātes" vai mērierīcēm. Turklāt zāļu derīguma termiņu saīsināja līdz 18 mēnešiem.

Tā kā CVMP ieteiktie devu režīmi nav palielināti un indikācijas nav plašākas, nekā apstiprināts vairumā zāļu aprakstu, mērķa dzīvnieku drošuma un lietotāju drošuma novērtējums neradīja jaunus jautājumus. Zāļu informācijā ierosinātie saskaņotie brīdinājumi un piesardzības pasākumi tika uzskatīti par piemērotiem, lai garantētu zāļu lietotāju drošību.

Tika nodrošināti vairāki atliekvielu izvadīšanas pētījumi ar dažādām mērķa sugām, un tie atšķīrās pēc datu uzticamības, pētījuma plānojuma un rezultātu ziņošanas, kā arī pēc to iznākuma. Ierobežojumu periodu saskaņoja, pamatojoties uz visuzticamākajiem pētījumiem ar labāku norisi.

Iespējamais vides apdraudējums netika izskatīts šīs pārvērtēšanas procedūras ietvaros. Bet, tā kā devu režīmi un indikācijas nav paplašinātas, aktīvās vielas iedarbība uz vidi nepalielinās.

Ar *Girolan* lietošanu saistītie riski ir tādi paši, kā parasti attiecinā uz antibakteriāliem līdzekļiem, kurus lieto produktīvo dzīvnieku ārstēšanai, t. i., mērķa baktēriju pretmikrobu rezistences attīstība, rezistentu baktēriju/rezistences faktoru izplatīšanās u. tml.

Lai arī šie riski nav stingri izvērtēti, pastāv reāli iespējama ietekme uz cilvēku veselību saistībā ar krustenisko rezistenci starp gentamicīnu un citām aminoglikozīdu grupas vielām. Cilvēka un dzīvnieku baktērijām ir vienādi rezistentie faktori. Rezistence var radīt tiešas bažas, ja tā skārusi zoonozes patogēnus, piemēram, *Campylobacter* un *Enterococcus*, vai to var horizontāli pārnest uz cilvēka patogēniem ar mobilu ģenētisko elementu starpniecību. Aminoglikozīdi ir iekļauti PVO (2017. gada) sarakstā<sup>14</sup> kā kritiski svarīgi noteiktu zoonozes infekciju (piemēram, *Enterococcus* infekciju) ārstēšanai cilvēkiem.

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

## Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Potenciālais rezistences attīstības risks, kas varētu ietekmēt zāļu efektivitāti un vispārējo dzīvnieku un cilvēku veselību, tiek ierobežots šādos veidos:

- indikāciju ierobežošana, saglabājot tikai tās indikācijas, kas ir pietiekami pamatotas ar datiem par efektivitāti;
- saskaņotajā *Girolan* zāļu informācijā ir ietverta nepieciešamā informācija, lai garantētu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu.

## Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

*Girolan* un sinonīmiskā nosaukuma zālēm *Apralan* ir pierādīta efektivitāte minētajās indikācijās cūkām (atšķirti sīvēniem), teļiem pirms atgreimošanas funkcijas sākšanās, vistām (broileriem) un trušiem.

Tika uzskatīts, ka risks lietotājiem ir zems, un atbilstošās norādes ir iekļautas zāļu informācijā, lai garantētu lietotāja drošību.

Lai garantētu patērētāju drošību, ir noteikti pietiekami ierobežojumu periodi.

Ņemot vērā pārvērtēšanas pamatojumu un datus, ko iesniedzis reģistrācijas apliecības īpašnieks, CVMP secināja, ka zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

## 4. Atkārtotās pārskatīšanas procedūra

Pēc CVMP 2017. gada 5. oktobra atzinuma par šo pārvērtēšanas procedūru reģistrācijas apliecību īpašnieki pieprasīja atkārtoti pārskatīt CVMP atzinumu.

Reģistrācijas apliecību īpašnieku pamatojumus atkārtotai pārskatīšanai iesniedza 2017. gada 18. decembrī.

Atkārtota pārskatīšana attiecās uz zāļu derīguma termiņu pirms pirmreizējās atvēršanas, ko no 3 gadiem saīsināja līdz 18 mēnešiem. Atkārtotas pārskatīšanas detalizētā pamatojumā RAĪ lūdza noteikt 24 mēnešus ilgu derīguma termiņu, pamatojoties uz šajā pārvērtēšanas procedūrā iesniegtajiem datiem par stabilitāti.

Dati 36 mēnešus ilga derīguma termiņa pamatošanai tika iesniegti par 3 partijām gatavo zāļu to galīgajos iepakojumos (pudelēs, maisos un divu dažādu izmēru paciņās). Līdz ar to iesniegtie dati attiecas uz pietiekamu katra iepakojumu veida partiju skaitu visa ierosinātā derīguma termiņa garumā. Ne visi šo partiju testēšanas laika punkti atbilst pašreizējām vadlīnijām, bet visos gadījumos tika iesniegti dati par vismaz 5 laika punktiem stabilitātes izpētes gaitā, tāpēc bija iespējams noteikt datu tendences. Analīžu rezultātus izteica kā % no mērķa vērtības 552 000 SV/g. Rezultāti liecina, ka gatavās zāles ir stabilas 36 mēnešus bez nozīmīgām izmaiņām aktīvās vielas saturā. To pamato arī RAĪ iesniegtā statistiskā analīze, kas apliecina, ka analīze laika gaitā neuzrāda nekādas izmaiņas. Taču nav sniegta nekāda informācija par uzglabāšanas apstākļiem šajos stabilitātes pētījumos, tāpēc nav skaidrs, vai tie ir veikti 25 °C temperatūrā ar 60% relatīvo mitrumu atbilstoši prasībām "Vadlīnijās par esošu aktīvo vielu un saistītu gatavo zāļu stabilitātes testēšanu" (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)<sup>15</sup>. Saskaņotā zāļu apraksta 6.4. apakšpunktā ir noteikts, ka šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi. Īpašu uzglabāšanas nosacījumu trūkums šīm zālēm ir balstīts uz vēsturiskiem datiem, un pirms pārvērtēšanas procedūras tas jau bija apstiprināts atsevišķās dalībvalstīs. Pārvērtēšanas procedūras laikā netika iesniegti paātrināti dati. Lai gan nav skaidrs, vai dati par stabilitāti ir iegūti kontrolētos apstākļos, tomēr, tā kā aktīvās

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

vielas saturs būtiski nemainās un vēsturiski šo zāļu derīgums termiņš bija 3 gadi, uzskatīja, ka ir iesniegti pietiekami dati, lai pamatotu gatavo zāļu derīguma termiņu 2 gadi, kā ierosinājis RAĪ.

### **CVMP vispārējie secinājumi pēc atkārtotas pārskatīšanas**

Izvērtējot attiecīgo informāciju, kas iesniegta sākotnējās novērtēšanas procedūras laikā, un RAĪ sniegto atkārtotas pārskatīšanas detalizēto pamatojumu, Komiteja secināja, ka CVMP ir jāveic tālāk norādītie grozījumi agrākajā atzinumā.

### **Zāļu apraksta 6.3. apakšpunkts**

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 2 gadi.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar dzeramo ūdeni/piena aizvietotāju atbilstoši norādījumiem: 24 stundas.

Vienas devas formām (paciņas):

Derīguma termiņš pēc tiešā iepakojuma pirmās atvēršanas: izlietot nekavējoties.

Vairāku devu formām (pudele un maiss):

Derīguma termiņš pēc tiešā iepakojuma pirmās atvēršanas: 28 dienas.

## **Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

Tā kā:

- CVMP uzskatīja, ka pārvērtēšanas tvērums bija zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- CVMP izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā vispārējos iesniegtos datus;

CVMP ieteica grozīt *Girolan* un sinonīmiskā nosaukuma zāļu *Apralan* reģistrācijas apliecības, kā norādīts I pielikumā, kurām III pielikumā ir sniegts zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija.

### III pielikums

#### **Veterināro zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija**

**I PIELIKUMS**  
**VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

(Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums)

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu cūkām, teļiem, cāļiem un trušiem

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g satur:

### Aktīvā viela:

Apramicīns .....552 000 SV\* (apramicīna sulfāta veidā)

\* SV – starptautiskās vienības

### Palīgvielas:

Nav.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu.

Gaišs līdz vidēji brūns graudains pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Mērķa sugas

Cūkas (atšķirtie sivēni), teļi pirms atgreimošanas procesu sākšanās, cāļi (broileri) un truši.

### 4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūkas (atšķirtie sivēni):

Bakteriālā enterīta ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*.

Teļi pirms atgreimošanas procesu sākšanās:

Bakteriālā enterīta ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*, un klīnisko uzliesmojumu ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotips Dublin (*Salmonella* Dublin). Ārstēšana ir jāpamato ar jutības testu rezultātiem par *Salmonella* serotipu esamību vai vismaz epidemioloģijas datiem, kas apstiprina šī serotipa esamību.

Cāļi:

Kolibakteriozes ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*.

Truši:

Bakteriālā enterīta ārstēšanai un metafilaksei, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība ganāmpulkā.

### 4.3 Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret apramicīnu.

Nelietot teļiem ar funkcionējošu spurekli.

Nelietot dzīvniekiem, kas cieš no nieru darbības traucējumiem.

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Nav.

#### 4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

##### Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana ir jāpamato ar vietējiem (reģionāliem, saimniecības līmeņa) epidemioloģiskajiem datiem par mērķa baktēriju jutību.

Ja saimniecībā ir konstatēta *Salmonella* Dublin, ir jāapsver kontroles pasākumi, tostarp slimības statusa nepārtraukta uzraudzība, vakcinācija, biodrošība un pārvietošanās kontroles pasākumi. Ja piemērojams, jāievēro valsts kontroles programmas.

Ja veterinārās zāles lieto atšķirīgi no zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kuras ir rezistentas pret apramicīnu, un samazināties ārstēšanas efektivitāte ar aminoglikozīdiem potenciālās krusteniskās rezistences dēļ.

Lietojot veterinārās zāles, jāievēro oficiālie, valsts un reģionālie norādījumi par antibakteriālo zāļu lietošanu.

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

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret apramicīnu vai citiem aminoglikozīdiem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Šīs zāles var izraisīt kairinājumu vai jutīgumu pēc saskares ar ādu vai acīm vai ieelpošanas.

Izvairīties no saskares ar acīm, ādu un gļotādām un putekļu ieelpošanas, kamēr ūdeni vai pienu samaisa ar zālēm.

Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jāizmanto individuālais aizsargtērps, kas sastāv no cimdkiem, maskas, brillēm un aizsargapģērba.

Pēc lietošanas nomazgāt rokas.

Ja notikusi saskare ar acīm, skalot skarto vietu ar lielu daudzumu ūdens. Ja notikusi saskare ar ādu, rūpīgi nomazgāt to ar ziepēm un ūdeni. Ja kairinājums nemazinās, meklēt medicīnisko palīdzību.

Nejaušas norīšanas gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc zāļu lietošanas rodas tādi simptomi kā ādas izsitumi, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam. Sejas un lūpu pietūkums, kā arī tūska ap acīm vai elpošanas grūtības ir nopietnāki simptomi, un tiem nepieciešama tūlītēja medicīniskā aprūpe.

#### 4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Nav zināmas.

#### 4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Cūkas:

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūsnības un laktācijas laikā sīvēmātēm. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Liellopi:

Nav ieteicams lietot grūsnības vai laktācijas laikā.

Truši:

Lietojot iekšķīgi apramicīnu no 6. līdz 18. grūsnības dienai (tostarp devas, kas ir zemākas par terapeitiskajām devām) ir novērota fetotoksiska iedarbība. Nelietot grūsnības laikā.

Cāļi:

Nelietot dējējvistām un 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

#### 4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aminoglikozīdi var atstāt negatīvu ietekmi uz nieru darbību. Tāpēc aminoglikozīdu lietošana dzīvniekiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, vai kombinācijā ar vielām, kas arī ietekmē nieru darbību, var radīt intoksicitātes risku.

Aminoglikozīdi var izraisīt neiromuskulāro blokādi. Tāpēc ieteicams ņemt vērā šo iedarbību, veicot anestēziju ārstētajiem dzīvniekiem.

#### 4.9 Devas un lietošanas veids

##### Lietošanas veids:

Lietošanai ar dzeramo ūdeni. Dzeramajām sistēmām ir jābūt tīrām un bez rūsas, lai neradītu zāļu efektivitātes samazināšanos.

Teļiem zāles var pievienot pienam vai piena aizvietotājam.

##### Devas:

###### Cūkas:

Lietot 12 500 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara (atbilst 22,5 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 7 dienas pēc kārtas.

###### Teļi:

Lietot 40 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara (atbilst 72 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 5 dienas pēc kārtas.

###### Cāļi

Lietot 80 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara (atbilst 144 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 5 dienas pēc kārtas.

###### Truši:

Lietot 20 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara (atbilst 36 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 5 dienas pēc kārtas.

Zāles saturošā ūdens uzņemšana ir atkarīga no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Lai nodrošinātu pareizu devu, nepieciešams atbilstoši koriģēt veterināro zāļu koncentrāciju.

Lai nodrošinātu pareizu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Zāles saturošam ūdenim ir jābūt vienīgajam pieejamajam dzeramā ūdens avotam. Zāles saturošo ūdeni jāmaina ik pēc 24 stundām. Zāles saturošais piens un piena aizvietotājs ir jāpagatavo tieši pirms lietošanas.

Dzīvniekiem ar akūtu vai smagu klīnisko stāvokli, kas nespēj padzerties, ir jāsaņem atbilstoša parenterālā ārstēšana.

Veterināro zāļu daudzums (mg), kas jāpievieno 1 l ūdens vai piena, ir jānosaka atbilstoši šādai formulai:

$$\frac{\text{Deva (mg veterināro zāļu uz vienu kg ķermeņa svara dienā)}}{\text{Vidējais dienā uzņemtais ūdens daudzums (l/dzīvnieks)}} \times \frac{\text{vidējais ārstējamo dzīvnieku ķermeņa svars (kg)}}{1} = \text{mg veterināro zāļu uz vienu litru dzeramā ūdens vai piena}$$

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

Cūkas: cūkām, 28 dienas dodot dzeramo ūdeni, kam pievienotas zāles, kas līdz deviņām reizēm pārsniedza ieteicamo devu, nevēlamu reakciju nenovēroja.

Teļi: teļiem piecas dienas kopā ar piena aizvietotāju deva apramicīnu devā, kas sasniedza līdz 120 mg/kg ķermeņa svara. Toksisku ietekmi nenovēroja.

Cāļi: cāļiem dotot vienu iekšķīgi lietojamu devu 1000 mg/kg ķermeņa svara, mirstību nenovēroja. Cāļiem 15 dienas dotot devu, kas līdz piecām reizēm pārsniedza ieteicamo, nevēlamu reakciju nenovēroja.

Iespējamo intoksicitāti var atpazīt pēc šādiem simptomiem: mīksta vēdera izeja, diareja, vemšana (svara zudums, anoreksija un līdzīgi simptomi), nieru darbības traucējumi un ietekme uz centrālo nervu sistēmu (samazināta aktivitāte, refleksu zudums, krampji utt.).  
Nepārsniegt ieteicamo devu.

#### **4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā**

Cūkas:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Teļi:

Gaļai un blakusproduktiem: 28 dienas.

Cāļi:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā. Nelietot 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

Truši:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

Farmakoterapeitiskā grupa: zarnu pretinfekcijas līdzekļi, antibiotikas.  
ATĶ vet kods: QA07AA92.

#### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Apramicīns ir plaša spektra baktericīda aminoglikozīdu grupas antibiotika, kas iedarbojas, saistoties ar ribosomas 30S apakšvienību, novēršot proteīna sintēzi un izjaucot baktēriju membrānas caurlaidību. Apramicīns ir efektīvs pret gramnegatīvajām baktērijām (*Salmonella* un *Escherichia coli*).

Rezistences mehānismi: dažādi aminoglikozīdu 3-N acetiltransferāzes enzīmi (AAC-3) ir saistīti ar rezistenci pret apramicīnu. Šiem enzīmiem ir atšķirīga krusteniskā rezistence pret citiem aminoglikozīdiem. Dažiem *Salmonella* Typhimurium DT104 celmiem papildus rezistencei pret beta laktāmiem, streptomicīnu, tetraciklīniem un sulfonamīdiem ir konjugatīva rezistences plazmīda pret apramicīnu. Apramicīna rezistenci var ietekmēt koselekcija (rezistences pret apramicīnu atrašanās vieta ir norādīta tajā pašā mobilajā ģenētiskajā elementā, kurā atrodas citi rezistences noteicēji enterobaktērijās) un krusteniskā rezistence (piemēram, ar gentamicīnu).

Vairumam aminoglikozīdu izstrādātā hromosomālā rezistence ir minimāla.

#### **5.2 Farmakokinētiskie dati**

Iekšķīgi lietojamais apramicīns ir paredzēts pretmikroba aktivitātei zarnās; apramicīns tiek vāji absorbēts, bet absorbciju var palielināt jauniem dzīvniekiem un dzīvniekiem ar izmainītu zarnu aizsargbarjeru.

Uzsūkšanās:

Uzsūkšanās var būt augsta jaundzimušiem dzīvniekiem, bet tā strauji samazinās pirmajās dzīves nedēļās.

Teļi. Maksimālais līmenis serumā aptuveni 6 stundas ar vērtību 2,4 µg/ml pēc 40 mg apramicīna/kg ķermeņa masas uzņemšanas iekšķīgi.

Izkliede, biotransformācija un izdalīšanās:

Apramicīns galvenokārt tiek izvadīts ar fecēm aktīvā formā, un tikai neliels daudzums tiek izvadīts urīnā.

Cūkas. Dzīvnieka organismā apramicīns metabolizējas nedaudz.

Dodot 10 kg smagām cūkām  $^{14}\text{C}$  apramicīnu, 83%  $^{14}\text{C}$  apramicīna konstatēja fecēs, bet 4% – urīnā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Nav.

### **6.2 Būtiska nesaderība**

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

### **6.3 Derīguma termiņš**

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 2 gadi.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas dzeramajā ūdenī vai piena aizvietotājā atbilstoši norādījumiem: 24 stundas.

Atsevišķai devai (paciņām):

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.

Daudzdevu iepakojumiem (pudele un maisiņš):

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs**

4 slāņu polietilēna tereftalāta (PET)/polietilēna/alumīnija folijas/surlīna jononēra paciņa, kas aizvalcēta, karsējot zem spiediena. Katra paciņa satur  $1 \times 10^6$  SV apramicīna sulfāta un 1,8 g zāļu. Paciņas ir iepakotas kartona kastītē pa 50 paciņām.

4 slāņu polietilēna tereftalāta (PET)/polietilēna/alumīnija folijas/surlīna jononēra paciņa, kas aizvalcēta, karsējot zem spiediena. Katra paciņa satur  $2 \times 10^6$  SV apramicīna sulfāta un 3,6 g zāļu. Paciņas ir iepakotas kartona kastītē pa 50 paciņām.

Augsta blīvuma polietilēna pudele ar polipropilēna skrūvējamo vāciņu. Katra pudele satur  $50 \times 10^6$  SV apramicīna sulfāta un 91 g zāļu.

Taisnstūrveida laminēts papīra maiss, kas aizkausēts ar karstumu spailēm zem spiediena. Katrs maiss satur  $1000 \times 10^6$  SV apramicīna sulfāta un 1812 g zāļu.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

## **6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai**

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

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

## **RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS**

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMS**

## INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### Kartona kastīte (pacīna)

#### 1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums>

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu cūkām, teļiem, cāļiem un trušiem

Apramicīns (sulfāts)

#### 2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

1 g satur 552 000 SV apramicīna (apramicīna sulfāta veidā)

#### 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu

#### 4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

50 paciņas

#### 5. MĒRĶA SUGAS

Cūkas, teļi, cāļi un truši.

#### 6. INDIKĀCIJA(-S)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

#### 7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

#### 8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Ierobežojumu periods:

Cūkas:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Teļi:

Gaļai un blakusproduktiem: 28 dienas.

Cāļi:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā. Nelietot 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

Truši:  
Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

**9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

**10. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {mēnesis/gads}  
Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundu laikā.  
Pēc pirmreizējas atvēršanas izlietot nekavējoties.

**11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI**

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

**13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI**

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

**14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

**16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

**17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA****Paciņa****1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

&lt;Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums&gt;

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu cūkām, teļiem, cāļiem un trušiem

Apramicīns (sulfāts)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) DAUDZUMS**

1 g satur 552 000 SV apramicīna (apramicīna sulfāta veidā)

**3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI DEVU SKAITS**1 x 10<sup>6</sup> SV2 x 10<sup>6</sup> SV**4. LIETOŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

**5. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ**

Ierobežojumu periods:

Cūkas:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Teļi:

Gaļai un blakusproduktiem: 28 dienas.

Cāļi:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā. Nelietot 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

Truši:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

**6. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**7. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP {mēnesis/gads}

Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundu laikā.

Pēc pirmreizējas atvēršanas izlietot nekavējoties.

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>8. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”</b> |
|------------------------------------------|

Lietošanai dzīvniekiem.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA — KOMBINĒTS MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**Pudele (buklets) un maisiņš (markējums)**

**1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: *tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs: *tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

**2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums>

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu cūkām, teļiem, cāļiem un trušiem

Apramicīns (sulfāts)

**3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS**

1 g satur 552 000 SV apramicīna (apramicīna sulfāta veidā)

Gaišs līdz vidēji brūns graudains pulveris.

**4. ZĀĻU FORMA**

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu

**5. IEPAKOJUMA IZMĒRS**

50 x 10<sup>6</sup> SV (pudele)

1000 x 10<sup>6</sup> SV (maisiņš)

**6. INDIKĀCIJA(-S)**

Cūkas (atšķirtie sivēni):

Bakteriālā enterīta ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgās *Escherichia coli*.

Teļi pirms atgreimošanas procesu sākšanās:

Bakteriālā enterīta ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*, un klīnisko uzliesmojumu ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotips Dublin (*Salmonella* Dublin). Ārstēšana ir jāpamato ar jutības testu rezultātiem par *Salmonella* serotipu esamību vai vismaz epidemioloģijas datiem, kas apstiprina šī serotipa esamību.

Cāļi:

Kolibakteriozes ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgās *Escherichia coli*.

Truši:

Bakteriālā enterīta ārstēšanai un metafīlaksei, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība ganāmpulkā.

## **7. KONTRINDIKĀCIJAS**

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret apramicīnu.

Nelietot teļiem ar funkcionējošu spurekli.

Nelietot dzīvniekiem, kas cieš no nieru darbības traucējumiem.

## **8. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Nav zināmas.

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

## **9. MĒRĶA SUGAS**

Cūkas (atšķirtie sivēni), teļi pirms atgremošanas procesu sākšanās, cāļi (broileri) un truši.

## **10. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES**

### Lietošanas veids:

Lietošanai ar dzeramo ūdeni. Dzeramajām sistēmām ir jābūt tīrām un bez rūsas, lai neradītu zāļu efektivitātes samazināšanos.

Teļiem zāles var pievienot pienam vai piena aizvietotājam.

### Devas:

Cūkas:

Lietot 12 500 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara ( atbilst 22,5 mg zāļu/ kg ķ.sv.) dienā 7 dienas pēc kārtas.

Teļi:

Lietot 40 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara ( atbilst 72 mg zāļu/kg ķ.sv. ) dienā 5 dienas pēc kārtas.

Cāļi:

Lietot 80 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara ( atbilst 144 mg zāļu/kg ķ.sv. ) dienā 5 dienas pēc kārtas.

Truši:

Lietot 20 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara ( atbilst 36 mg zāļu/kg ķ.sv. ) dienā 5 dienas pēc kārtas.

## **11. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI**

Zāles saturošā ūdens uzņemšana ir atkarīga no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Lai nodrošinātu pareizu devu, nepieciešams atbilstoši koriģēt veterināro zāļu koncentrāciju.

Lai nodrošinātu pareizu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Zāles saturošam ūdenim ir jābūt vienīgajam pieejamajam dzeramā ūdens avotam. Zāles saturošais ūdens jāmaina ik pēc 24 stundām. Zāles saturošais piens un piena aizvietotājs ir jāpagatavo tieši pirms lietošanas.

Dzīvniekiem ar akūtu vai smagu klīnisko stāvokli, kas nespēj padzerties, ir jāsaņem atbilstoša parenterālā ārstēšana.

Veterināro zāļu daudzums (mg), kas jāpievieno 1 l ūdens vai piena, ir jānosaka atbilstoši šādai formulai:

$$\frac{\text{Deva (mg veterināro zāļu uz vienu kg ķermeņa svara dienā)}}{\text{Vidējais dienā uzņemtais ūdens daudzums (l/dzīvnieks)}} \times \frac{\text{vidējais ārstējamo dzīvnieku ķermeņa svars (kg)}}{1} = \text{mg veterināro zāļu uz vienu litru dzeramā ūdens vai piena}$$

## 12. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Ierobežojumu periods:

Cūkas:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Teļi:

Gaļai un blakusproduktiem: 28 dienas.

Cāļi:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā. Nelietot 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

Truši:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

## 13. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā un uz kartona kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

## 14. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Veterināro zāļu lietošana ir jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana ir jāpamato ar vietējiem (reģionāliem, saimniecības līmeņa) epidemioloģiskajiem datiem par mērķa baktēriju jutību.

Ja saimniecībā ir konstatēta *Salmonella* Dublin, ir jāapsver kontroles pasākumi, tostarp slimības statusa nepārtraukta uzraudzība, vakcinācija, biodrošība un pārvietošanās kontroles pasākumi. Ja piemērojams, jāievēro valsts kontroles programmas.

Ja veterinārās zāles lieto atšķirīgi no zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kuras ir rezistentas pret apramicīnu un samazināties ārstēšanas efektivitāte ar aminoglikozīdiem potenciālās krusteniskās rezistences dēļ.

Lietojot veterinārās zāles, jāievēro oficiālie, valsts un reģionālie norādījumi par antibakteriālo zāļu lietošanu.

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

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret apramicīnu vai citiem aminoglikozīdiem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Šīs zāles var izraisīt kairinājumu vai jutīgumu pēc saskares ar ādu vai acīm vai ieelpošanas.

Izvairīties no saskares ar acīm, ādu un gļotādām un putekļu ieelpošanas, kamēr ūdeni vai pienu samaisa ar zālēm.

Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jāizmanto individuālais aizsargtērps, kas sastāv no cimdiem, maskas, brillēm un aizsargapgērba.

Pēc lietošanas nomazgāt rokas.

Ja notikusi saskare ar acīm, skalot skarto vietu ar lielu daudzumu ūdens. Ja notikusi saskare ar ādu, rūpīgi nomazgāt to ar ziepēm un ūdeni. Ja kairinājums nemazinās, meklēt medicīnisko palīdzību. Nejaušas norīšanas gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc zāļu lietošanas, rodas tādi simptomi kā ādas izsitumi, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam. Sejas un lūpu pietūkums, kā arī tūska ap acīm vai elpošanas grūtības ir nopietnāki simptomi, un tiem nepieciešama tūlītēja medicīniskā aprūpe.

### Grūsnība un laktācija

Cūkas:

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūsnības un laktācijas laikā sīvēnmātēm. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Liellopi:

Nav ieteicams lietot grūsnības vai laktācijas laikā.

Truši:

Lietojot iekšķīgi apramcīnu no 6. līdz 18. grūsnības dienai (tostarp devas, kas mazākas par terapeitiskajām devām) ir novērota fetotoksiska iedarbība. Nelietot grūsnības laikā.

### Dēšana

Cāļi:

Nelietot dējējvistām un 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

### Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Aminoglikozīdi var atstāt negatīvu ietekmi uz nieru darbību. Tāpēc aminoglikozīdu lietošana dzīvniekiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, vai kombinācijā ar vielām, kas arī ietekmē nieru darbību, var radīt intoksicitātes risku.

Aminoglikozīdi var izraisīt neiromuskulāro blokādi. Tāpēc ieteicams ņemt vērā vērā šo iedarbību, veicot anestēziju ārstētajiem dzīvniekiem.

### Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Cūkas: cūkām 28 dienas dodot dzeramo ūdeni, kam pievienotas zāles, kas līdz deviņām reizēm pārsniedza ieteicamo devu, nevēlamu reakciju nenovēroja.

Teļi: piecas dienas kopā ar piena aizvītotāju deva apramcīnu devā, kas sasniedza līdz 120 mg/kg ķermeņa svara. Toksisku ietekmi nenovēroja.

Cāļi: cāļiem dodot vienu iekšķīgi lietojamu devu 1000 mg/kg ķermeņa svara, netika novērota mirstība. Cāļiem 15 dienas dodot devu, kas līdz piecām reizēm pārsniedza ieteicamo, nevēlamu reakciju nenovēroja.

Iespējamo intoksicitāti var atpazīt pēc šādiem simptomiem: mīksta vēdera izeja, diareja, vemšana (svara zudums, anoreksija un līdzīgi simptomi), nieru darbības traucējumi un ietekme uz centrālo nervu sistēmu (samazināta aktivitāte, refleksu zudums, krampji utt.).

Nepārsniegt ieteicamo devu.

### Nesaderība:

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

**15. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI**

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**16. DATUMS, KAD MARKĒJUMS PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTS**

<DD/MM/GGGG>

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

**17. CITA INFORMĀCIJA**

Tiešā iepakojuma veids un saturs:

4 slāņu polietilēna tereftalāta (PET)/polietilēna/alumīnija folijas/surlīna jonomēra paciņa, kas aizvalcēta, karsējot zem spiediena. Katra paciņa satur  $1 \times 10^6$  SV apramicīna un 1,8 g zāļu. Paciņas ir iepakotas kartona kastītē pa 50 paciņām.

4 slāņu polietilēna tereftalāta (PET)/polietilēna/alumīnija folijas/surlīna jonomēra paciņa, kas aizvalcēta, karsējot zem spiediena. Katra paciņa satur  $2 \times 10^6$  SV apramicīna un 3,6 g zāļu. Paciņas ir iepakotas kartona kastītē pa 50 paciņām.

Augsta blīvuma polietilēna pudele ar polipropilēna skrūvējamo vāciņu. Katra pudele satur  $50 \times 10^6$  SV apramicīna sulfāta un 91 g zāļu.

Taisnstūrveida laminēts papīra maiss, kas aizkausēts ar karstuma spailēm zem spiediena. Katrs maiss satur  $1000 \times 10^6$  SV apramicīna sulfāta un 1812 g zāļu.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

**18. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI**

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

**19. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**20. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

Pēc atšķaidīšanas izlietot 24 stundu laikā.

Pēc pirmreizējas atvēršanas izlietot līdz 28 dienas.

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>21. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)</b> |
|------------------------------------------------|

*Tiks aizpildīts valsts ietvaros.*

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>22. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS</b> |
|-------------------------------------|

Sērija:

(paciņa)

**LIETOŠANAS INSTRUKCIJA:**  
**(Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums)**  
**Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu cūkām, teļiem, cāļiem un trušiem**

**1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: tiks aizpildīts valsts ietvaros.

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs: tiks aizpildīts valsts ietvaros.

**2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums>

552 000 SV/g pulvera lietošanai ar dzeramo ūdeni vai pienu cūkām, teļiem, cāļiem un trušiem  
Apramicīns (sulfāts)

**3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS**

1 g satur 552 000 SV apramicīna (kā apramicīna sulfāta).  
Gaišs līdz vidēji brūns graudains pulveris.

**4. INDIKĀCIJA(-S)**

Cūkas (atšķirtie sivēni):

Bakteriālā enterīta ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*.

Teļi pirms atgreimošanas procesu sākšanās:

Bakteriālā enterīta ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*, un klīnisko uzliesmojumu ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotips Dublin (*Salmonella* Dublin). Ārstēšana ir jāpamato ar jutības testu rezultātiem par *Salmonella* serotipu esamību vai vismaz epidemioloģijas datiem, kas apstiprina šī serotipa esamību.

Cāļi:

Kolibakteriozes ārstēšanai, ko izraisa pret apramicīnu jutīgās *Escherichia coli*.

Truši:

Bakteriālā enterīta ārstēšanai un metafilaksei, ko izraisa pret apramicīnu jutīgas *Escherichia coli*.  
Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība ganāmpulkā.

**5. KONTRINDIKĀCIJAS**

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret apramicīnu.

Nelietot teļiem ar funkcionējošu spurekli.

Nelietot dzīvniekiem, kas cieš no nieru darbības traucējumiem.

**6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Nav zināmas.

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

## 7. MĒRĶA SUGAS

Cūkas (atšķirtie sivēni), teļi pirms atgreimošanas procesu sākšanās, cāļi (broileri) un truši.

## 8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

### Lietošanas veids:

Lietošanai ar dzeramo ūdeni. Dzeramajām sistēmām ir jābūt tīrām un bez rūsas, lai neradītu zāļu efektivitātes samazināšanos.

Teļiem zāles var pievienot pienam vai piena aizvietotājam.

### Devas:

#### Cūkas:

Lietot 12 500 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara (atbilst 22,5 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 7 dienas pēc kārtas.

#### Teļi:

Lietot 40 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara ( atbilst 72 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 5 dienas pēc kārtas.

#### Cāļi:

Lietot 80 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara ( atbilst 144 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 5 dienas pēc kārtas.

#### Truši:

Lietot 20 000 SV apramicīna sulfāta uz vienu kilogramu ķermeņa svara ( atbilst 36 mg zāļu/kg ķ.sv.) dienā 5 dienas pēc kārtas.

## 9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Zāles saturošā ūdens uzņemšana ir atkarīga no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Lai nodrošinātu pareizu devu, nepieciešams atbilstoši koriģēt veterināro zāļu koncentrāciju.

Lai nodrošinātu pareizu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Zāles saturošam ūdenim ir jābūt vienīgajam pieejamajam dzeramā ūdens avotam. Zāles saturošais ūdens jāmaina ik pēc 24 stundām. Zāles saturošais piens un piena aizvietotājs ir jāsatava tieši pirms lietošanas.

Dzīvniekiem ar akūtu vai smagu klīnisko stāvokli, kas nespēj padzerties, ir jāsaņem atbilstoša parenterālā ārstēšana.

Veterināro zāļu daudzums (mg), kas jāpievieno 1 l ūdens vai piena, ir jānosaka atbilstoši šādai formulai:

$$\frac{\text{Deva (mg veterināro zāļu uz vienu kg ķermeņa svara dienā)}}{\text{Vidējais dienā uzņemtais ūdens daudzums (l/dzīvnieks)}} \times \frac{\text{vidējais ārstējamo dzīvnieku ķermeņa svars (kg)}}{1} = \text{mg veterināro zāļu uz vienu litru dzeramā ūdens/piena}$$

## 10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Ierobežojumu periods:

Cūkas:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Teļi:

Gaļai un blakusproduktiem: 28 dienas.

Cāļi:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

Nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā. Nelietot 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

Truši:

Gaļai un blakusproduktiem: nulle dienas.

## **11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz marķējuma un kartona kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas dzeramajā ūdenī/piena aizvietotājā atbilstoši norādījumiem: 24 stundas.

## **12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI**

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Veterināro zāļu ir lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana ir jāpamato ar vietējiem (reģionāliem, saimniecības līmeņa) epidemioloģiskajiem datiem par mērķa baktēriju jutību.

Ja saimniecībā ir konstatēta *Salmonella* Dublin, ir jāapsver kontroles pasākumi, tostarp slimības statusa nepārtraukta uzraudzība, vakcinācija, biodrošība un pārvietošanās kontroles pasākumi. Ja piemērojams, jāievēro valsts kontroles programmas.

Ja veterinārās zāles lieto atšķirīgi no zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kuras ir rezistentas pret apramicīnu un samazināties ārstēšanas efektivitāte ar aminoglikozīdiem potenciālās krusteniskās rezistences dēļ.

Lietojot veterinārās zāles, jāievēro oficiālie, valsts un reģionālie norādījumi par antibakteriālo zāļu lietošanu.

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

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret apramicīnu vai citiem aminoglikozīdiem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Šīs zāles var izraisīt kairinājumu vai jutīgumu pēc saskares ar ādu vai acīm vai ieelpošanas.

Izvairīties no saskares ar acīm, ādu un gļotādām un putekļu ieelpošanas, kamēr ūdeni vai pienu samaisa ar zālēm.

Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jāizmanto individuālais aizsargtērps, kas sastāv no cimdkiem, maskas, brillēm un aizsargapģērba.

Pēc lietošanas nomazgāt rokas.

Ja notikusi saskare ar acīm, skalot ietekmēto vietu ar lielu daudzumu ūdens. Ja notikusi saskare ar ādu, rūpīgi nomazgāt to ar ziepēm un ūdeni. Ja kairinājums nemazinās, meklēt medicīnisko palīdzību.

Nejaušas norīšanas gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc zāļu lietošana, rodas tādi simptomi kā ādas izsitumi, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam. Sejas un lūpu pietūkums, kā arī tūska ap acīm vai elpošanas grūtības ir daudz nopietnāki simptomi, un tiem nepieciešama tūlītēja medicīniskā aprūpe.

#### Grūsnība un laktācija:

##### Cūkas:

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūsnības un laktācijas laikā sīvēnmātēm. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

##### Liellopi:

Nav ieteicams lietot grūsnības vai laktācijas laikā.

##### Truši:

Lietojot iekšķīgi apramicīnu no 6. līdz 18. grūsnības dienai (tostarp devas, kas mazākas par terapeitiskajām devām) ir novērota fetotoksisko iedarbība. Nelietot grūsnības laikā.

#### Dēšana:

##### Cāļi:

Nelietot dējējvistām un 4 nedēļas pirms dēšanas perioda sākuma.

#### Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Aminoglikozīdi var atstāt negatīvu ietekmi uz nieru darbību. Tāpēc aminoglikozīdu lietošana dzīvniekiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, vai kombinācijā ar vielām, kas arī ietekmē nieru darbību, var radīt intoksicitātes risku.

Aminoglikozīdi var izraisīt neiromuskulāro blokādi. Tāpēc ir ieteicams ņemt vērā šo iedarbību, veicot anestēziju ārstētajiem dzīvniekiem.

#### Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Cūkas: cūkām 28 dienas dodot dzeramo ūdeni, kam pievienotas zāles, kas līdz deviņām reizēm pārsniedza ieteicamo devu, nevēlamu reakciju nenovēroja.

Teļi: teļiem piecas dienas kopā ar piena aizvietotāju deva apramicīnu devā, kas sasniedza līdz 120 mg/kg ķermeņa svara. Toksisku ietekmi nenovēroja.

Cāļi: cāļiem dodot vienu iekšķīgi lietojamu devu 1000 mg/kg ķermeņa svara, mirstību nenovēroja. Cāļiem 15 dienas dodot devu, kas līdz piecām reizēm pārsniedza ieteicamo, nevēlamu reakciju nenovēroja.

Iespējamo intoksicitāti var atpazīt pēc šādiem simptomiem: mīksta vēdera izeja, diareja, vemšana (svara zudums, anoreksija un līdzīgi simptomi), nieru darbības traucējumi un ietekme uz centrālo nervu sistēmu (samazināta aktivitāte, refleksu zudums, krampji utt.).

Nepārsniegt ieteicamo devu.

#### Nesaderība:

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

### **13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI**

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

### **14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA**

<DD/MM/GGGG>

Tiks aizpildīts valsts ietvaros.

## **15. CITA INFORMĀCIJA**

### Tiešā iepakojuma veids un saturs:

4 slāņu polietilēna tereftalāta (PET)/polietilēna/alumīnija folijas/surlīna jonomēra paciņa, kas aizvalcēta, karsējot zem spiediena. Katra paciņa satur  $1 \times 10^6$  SV apramicīna un 1,8 g zāļu. Paciņas ir iepakotas kartona kastītē pa 50 paciņām.

4 slāņu polietilēna tereftalāta (PET)/polietilēna/alumīnija folijas/surlīna jonomēra paciņa, kas aizvalcēts, karsējot zem spiediena. Katra paciņa satur  $2 \times 10^6$  SV apramicīna un 3,6 g zāļu. Paciņas ir iepakotas kartona kastītē pa 50 paciņām.

Augsta blīvuma polietilēna pudele ar polipropilēna skrūvējamo vāciņu. Katra pudele satur  $50 \times 10^6$  SV apramicīna un 91 g zāļu.

Taisnstūrveida laminēts papīra maiss, kas aizkausēts ar karstuma spailēm zem spiediena. Katrs maiss satur  $1000 \times 10^6$  SV apramicīna un 1812 g zāļu.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.