

VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

V/MRP/19/0028

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Interflox-100 100 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur:

Aktīvā viela:

Enrofloksacīns.....100,0 mg

Palīgviela(-s):

n-butanols.....30,0 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, gaiši dzeltens šķīdums, bez redzamām daļiņām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Liellopi, aitas, kazas, cūkas.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Liellopiem:

Elpošanas sistēmas infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* un *Mycoplasma* spp. celmi.

Akūta, smaga mastīta ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Gremošanas sistēmas infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Septicēmijas ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Akūta mikoplazmu izraisīta artrīta ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Mycoplasma bovis* celmi liellopiem, kas jaunāki par 2 gadiem.

Aitām:

Gremošanas sistēmas infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Septicēmijas ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Mastīta ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Staphylococcus aureus* un *Escherichia coli* celmi.

Kazām:

Elpošanas sistēmas infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Pasteurella multocida* un *Mannheimia haemolytica* celmi.

Gremošanas sistēmas infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Septicēmijas ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Mastīta ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Staphylococcus aureus* un *Escherichia coli* celmi.

Cūkām:

Elpošanas sistēmas infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. un *Actinobacillus pleuropneumoniae* celmi.

Urīnceļu infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Pēcdzemdību disgalaktijas sindroma, PDS (MMA sindroms), ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* un *Klebsiella* spp. celmi.

Gremošanas sistēmas infekciju ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

Septicēmijas ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Escherichia coli* celmi.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret enrofloksacīnu, citiem fluorhinoloniem vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot augošiem zirgiem, jo ir iespējama nelabvēlīga iedarbība uz locītavas skrimslī, tā bojājums.

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Nav.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Lietojot šīs zāles jāņem vērā vispārpieņemtie antimikrobiālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Fluorhinoloni jāizvēlas tikai tādu klīnisko stāvokļu ārstēšanai, kas vāji vai iespējami vāji atbild uz ārstēšanu ar citu grupu pretmikrobiem līdzekļiem.

Kad vien iespējams, fluorhinolonus ieteicams lietot, balstoties uz jutības testu rezultātiem.

Lietojot veterinārās zāles atšķirīgi no zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kas rezistentas pret fluorhinoloniem un pavājināties ārstēšanas efektivitāte ar hinoloniem, līdz pat iespējamai krusteniskai rezistencei.

Teļiem, kurus ārstēja, 14 dienas iekšķīgi lietojot 30 mg enrofloksacīna/kg ķermeņa svara, novēroja deģeneratīvas locītavas skrimšļa izmaiņas.

Lietojot enrofloksacīnu augošiem jēriem 15 dienas ieteicamajā devā, tas izraisīja locītavas skrimšļa histoloģiskas izmaiņas, kas neradīja klīniskās pazīmes.

Enrofloksacīns tiek izvadīts caur nierēm. Ja ir nieru bojājumi, tāpat kā visu fluorhinolonu gadījumā, ir iespējama aizkavēta ekskrecija.

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

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret fluorhinoloniem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Izvairieties no saskares ar ādu un acīm. Ja notikusi saskare ar ādu vai nokļūšana acīs, nekavējoties skarto vietu skalot ar ūdeni. Pēc zāļu lietošanas mazgāt rokas. Rīkojoties ar veterinārajām zālēm neēst, nedzert un nesmēķēt.

Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas pašinjicēšanas. Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību.

Citi piesardzības pasākumi

Valstīs, kur plēsīgo putnu saglabāšanas pasākumu ietvaros (skatīt Komisijas Lēmumu 2003/322/EC) tos ir atļauts ēdināt ar kritušiem dzīvniekiem, pirms izēdināt mājlopu liemeņus, kas nesen ārstēti ar šīm veterinārajām zālēm, jāņem vērā iespējamais risks veiksmīgai perēšanai.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Ļoti retos gadījumos var rasties gremošanas trakta darbības traucējumi (piemēram, diareja). Šīs blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas.

Ļoti retos gadījumos intravenoza lietošana liellopiem var izraisīt šoka reakcijas, iespējams, asinsrites traucējumu dēļ.

Vietējās reakcijas injekcijas vietā

Cūkām pēc šo veterināro zāļu intramuskulāras ievadīšanas var rasties iekaisuma reakcijas. Tās var saglabāties līdz pat 28 dienām pēc injekcijas.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Liellopiem:

Ir noteikts šo veterināro zāļu drošums grūsnām govīm grūsnības 1. ceturksnī. Šīs veterinārās zāles drīkst lietot grūsnām govīm grūsnības 1. ceturksnī.

Govīm grūsnības pēdējos 3 ceturkšņos šīs veterinārās zāles lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Šīs veterinārās zāles drīkst lietot govīm laktācijas laikā.

Aitām un kazām:

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

Cūkām:

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

Šīs veterinārās zāles drīkst lietot sivēnmātēm laktācijas laikā.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Enrofloksacīna vienlaicīga lietošana ar tetraciklīniem, makrolīdu antibiotikām vai hloramfenikolu var izraisīt antagonistisku iedarbību.

Nelietot vienlaicīgi ar teofilīnu, jo teofilīna eliminācija var tikt kavēta.

4.9 Devas un lietošanas veids

Intravenozai (liellopiem), subkutānai (liellopiem, aitām, kazām) vai intramuskulārai (cūkām) lietošanai. Atkārtotas injekcijas jāveic dažādās injekciju vietās.

Lai nodrošinātu pareizu devu un izvairītos no pārāk mazas devas ievadīšanas, ķermeņa svars (ķ.sv.) jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Liellopiem

5 mg enrofloksacīna/kg ķ.sv., kas atbilst 1 ml zāļu/20 kg ķ.sv., vienreiz dienā 3–5 dienas pēc kārtas.

Akūta, mikoplazmu izraisīta artrīta ārstēšanai, ko ierosina pret enrofloksacīnu jutīgi *Mycoplasma bovis* celmi liellopiem līdz 2 gadus vecumam: 5 mg enrofloksacīna/kg ķ.sv., kas atbilst 1 ml zāļu/20 kg ķ.sv., vienreiz dienā 5 dienas pēc kārtas.

Zāles var ievadīt lēnas intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Escherichia coli izraisīts akūts mastīts: 5 mg enrofloksacīna zāļu/kg ķ.sv., kas atbilst 1 ml/20 kg ķ.sv., lēnas

intravenozas injekcijas veidā vienreiz dienā divas dienas pēc kārtas.

Otru devu drīkst ievadīt subkutāni. Šajā gadījumā jāpiemēro ierobežojumu periods pēc subkutānas injekcijas.

Vienā subkutānas injekcijas vietā neievadīt vairāk par 10 ml.

Aitām un kazām

5 mg enrofloksacīna/kg ķ.sv., kas atbilst 1 ml zāļu/20 kg ķ.sv., vienreiz dienā subkutānas injekcijas veidā 3 dienas pēc kārtas.

Vienā subkutānas injekcijas vietā neievadīt vairāk par 6 ml.

Cūkām

2,5 mg enrofloksacīna/kg ķ.sv., kas atbilst 0,5 ml zāļu/20 kg ķ.sv., vienreiz dienā intramuskulāras injekcijas veidā 3 dienas pēc kārtas.

Escherichia coli izraisīta gremošanas sistēmas infekcija vai septicēmija: 5 mg enrofloksacīna/kg ķ.sv., kas atbilst 1 ml zāļu/20 kg ķ.sv., vienreiz dienā intramuskulāras injekcijas veidā 3 dienas pēc kārtas.

Cūkām injekcija jāveic kaklā pie auss pamatnes.

Vienā intramuskulāras injekcijas vietā neievadīt vairāk par 3 ml.

Gumijas aizbāzni caurdurt ne vairāk kā 15 reizes.

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

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā var rasties gremošanas trakta darbības traucējumi (piemēram, vemšana, diareja) un neiroloģiski traucējumi.

Cūkām, lietojot 5 reizes lielāku devu par terapeitiski ieteicamo, nevēlamas blakusparādības netika novērotas. Liellopiem, aitām un kazām pārdozēšana nav dokumentēta.

Nejaušai pārdozēšanai nav antidota, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Liellopi:	Pēc intravenozas injekcijas: Gaļai un blakusproduktiem: 5 dienas. Pienam: 3 dienas. Pēc subkutānas injekcijas: Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas. Pienam: 4 dienas.
Aitas:	Gaļai un blakusproduktiem: 4 dienas. Pienam: 3 dienas.
Kazas:	Gaļai un blakusproduktiem: 6 dienas. Pienam: 4 dienas.
Cūkas:	Gaļai un blakusproduktiem: 13 dienas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikrobu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, fluorhinoloni.
ATĶ vet kods: QJ01MA90.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Darbības veids

Konstatēts, ka fluorhinolonu molekulārie mērķi ir divi DNS replikācijā un transkripcijā nozīmīgi enzīmi – DNS girāze un topoizomerāze IV. Mērķa inhibīciju izraisa fluorhinolonu molekulu nekovalenta saistīšanās ar šiem enzīmiem. Ja izveidojas šādi enzīma un DNS-fluorhinolona kompleksi, replikācijas dakšu un translācijas kompleksu turpmāka darbība nav iespējama, un DNS un mRNS sintēzes inhibīcijas rezultātā notiek strauja, no zāļu koncentrācijas atkarīga patogēno baktēriju nonāvēšana. Enrofloksacīns darbojas baktericīdi, un tā baktericīdā iedarbība ir atkarīga no koncentrācijas.

Antibakteriālais spektrs

Ieteicamās terapeitiskās devās enrofloksacīns darbojas pret daudzām gramnegatīvām baktērijām, piemēram, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (piemēram, *Pasteurella multocida*), pret tādām grampozitīvām baktērijām kā *Staphylococcus* spp. (piemēram, *Staphylococcus aureus*) un pret *Mycoplasma* spp.

Rezistences veidi un mehānismi

Pēc literatūras datiem, rezistencei pret fluorhinoloniem ir pieci iemesli: (i) punktveida mutācijas gēnos, kas kodē DNS girāzi un/vai topoizomerāzi IV, kā rezultātā notiek konkrētā enzīma izmaiņas, (ii) zāļu caurlaidības izmaiņas gramnegatīvām baktērijām, (iii) izplūdes mehānismi, (iv) plazmīdu radīta rezistence un (v) girāzes aizsargproteīni. Visi mehānismi izraisa baktēriju jutīguma samazināšanos pret fluorhinoloniem. Bieži ir sastopama krusteniska rezistence fluorhinolonu antibiotiku grupas ietvaros.

Enrofloksacīnam Eiropas izolātos, kas izolēti no slimiem dzīvniekiem ir noteiktas sekojošas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK):

<u>Liellopiem</u>							
Sugas	Valsts	Laika periods	Izolātu skaits	MIK₅₀ (µg/ml)	MIK₉₀ (µg/ml)	Izturība (%)	Ref
<i>Pasteurella multocida</i>	ES	2009 – 2012	134	0.015	0.03	3.0	(1)
	Čehijas Rep.	2017	41	≤ 0.06	0.25	2.4	(2)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	ES	2009 – 2012	149	0.03	0.25	0.7	(1)
	Čehijas Rep.	2017	26	≤ 0.06	1	7.7	(2)
<i>Mycoplasma bovis</i> (elpošanas sistēmas infekcijas)	ES	2010 – 2012	156	0.25	4	n.a.	(3)
<i>Mycoplasma bovis</i> (dažādas infekcijas)	Francija	2010 – 2012	143 (136 elpošana, 3 artrīts, 3 otīts, 1 mastīta)	0.5	0.5	n.a.	(4)
<i>Escherichia coli</i> (mastīts)	ES	2009 – 2012	207	0.03	0.06	n.p.	(5)
	Čehu Rep.	2017	57	≤ 0.03	0.06	n.p.	(6)
<i>Escherichia coli</i>	Čehu Rep.	2017	73	≤ 0.03	> 4	n.p.	(6)
<u>Cūkām</u>							
Sugas	Valsts	Laika periods	Izolātu skaits	MIC₅₀ (µg/ml)	MIC₉₀ (µg/ml)	Izturība (%)	Ref
<i>Pasteurella multocida</i>	ES	2009 – 2012	152	0.008	0.03	0.0	(1)
	Čehu Rep.	2017	31	≤ 0.06	0.125	0.0	(2)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ES	2009 – 2012	158	0.03	0.06	1.3	(1)
	Čehu Rep.	2017	27	≤ 0.06	0.25	0.0	(2)

<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	ES	2010 – 2012	50	0.03	0.5	n.p.	(3)
<i>Escherichia coli</i>	Čehu Rep.	2017	108	≤ 0.03	0.5	n.p.	(6)
Aitām							
Sugas	Valsts	Laika periods	Izolātu skaits	MIC₅₀ (µg/ml)	MIC₉₀ (µg/ml)	Izturība (%)	Ref
<i>Staphylococcus aureus</i> (mastīts)	Spānija	n.n.	12	0.25	0.5	n.p.	(7)
Kazām							
Sugas	Valsts	Laika periods	Izolātu skaits	MIC₅₀ (µg/ml)	MIC₉₀ (µg/ml)	Izturība (%)	Ref
<i>Staphylococcus aureus</i> (mastīts)	Spānija	n.n.	12	0.125	0.18	n.p.	(7)

n.p. - nav piemērojams; n.n. - nav noteikts; (1) Veterinary Microbiology 2016, 194:11-22; (2) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistenci k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část I; (3) Veterinary Microbiology 2017, 204:188-193; (4) PLOS One, 2014, 9:e87672; (5) Veterinary Microbiology 2018, 213:73-81; (6) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistenci k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část II; (7) Veterinary Record 2017, 180:376.

Ir pieejamas enrofloksacīna rezistences robežvērtības (R) *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* izolātiem no liellopiem ($R \geq 2 \mu\text{g/ml}$, CLSI dokuments VET08, 4. izdevums, 2018. gads) un *Pasteurella multocida* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem no cūkām ($R \geq 1 \mu\text{g/ml}$, CLSI dokuments VET08, 4. izdevums, 2018. gads).

5.2 Farmakokinētiskie dati

Enrofloksacīns pēc parenterālas injekcijas ātri uzsūcas. Biopieejamība ir augsta (aptuveni 100% cūkām un liellopiem) ar zemu līdz mērenu plazmas olbaltumvielu piesaisti (aptuveni 20 līdz 50%). Enrofloksacīns metabolizējas par aktīvo vielu ciprofloksacīnu aptuveni 40% atgremotāju un mazāk nekā 10% cūkām.

Enrofloksacīns un ciprofloksacīns labi izplatās visos mērķa audos, piemēram, plaušās, nierēs, ādā un aknās, sasniedzot 2 līdz 3 reizes lielāku koncentrāciju nekā plazmā. Sākotnējā viela un aktīvais metabolīts tiek izvadīts no organisma ar urīnu un fekālijām.

Pēc 24 stundu ilgās terapijas enrofloksacīna uzkrāšanās plazmā nenotiek.

Pienā lielākā daļa zāļu ir ciprofloksacīna veidā. Maksimālā veterināro zāļu koncentrācija tiek sasniegta 2 stundu laikā pēc to ievadīšanas, kas liecina par aptuveni 3 reizes lielāku kopējo iedarbību 24 stundu laikā salīdzinājumā ar plazmu.

	Cūkām	Cūkām	Liellopiem	Liellopiem
Deva (mg/kg ķ.sv.)	2,5	5	5	5
Ievadīšanas veids	i.m.	i.m.	i.v.	s.c.
Tmax (h)	2	2	/	3,5
Cmax (µg/ml)	0,7	1,6	/	0,733
AUC (µg·h/ml)	6,6	15,9	9,8	5,9
Terminālais pusperiods (h)	13,12	8,10	/	7,8
Izvadīšanas pusperiods (h)	7,73	7,73	2,3	
F (%)	95,6	/	/	88,2

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

n-butanols
Kālija hidroksīds (pH regulēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2 Būtiska nesaderība

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

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

100 ml dzintara krāsas stikla flakons (I tipa), kas noslēgts ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu vai noraujamu vāciņu ar alumīnija pārklājumu un polipropilēna apvalku kartona kastītē.

Iepakojuma izmērs:
Kartona kastīte ar vienu 100 ml stikla pudeli.

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

Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS
Vanapere tee 14, Püünsi, Viimsi
Harju County 74013
Igaunija
Tālr.: +372 6 005 005
E-mail: info@interchemie.ee

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

V/MRP/19/0028

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 04/06/2019

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2021

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

Recepšu veterinārās zāles.