

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичната форма, концентрацията на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начините на приложение, притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Дания	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Апрамицин сулфат	Апрамицин сулфат 333 mg/ml, еквивалентен на апрамицин 230 mg/ml	Прах за прилагане във вода за пиене	Телета, прасета	Перорално
Франция	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVABLE	Апрамицин сулфат	1 g прах съдържа 1 g апрамицин (като сулфат)	Прах за разтвор за пиене	Телета, прасета, зайци	Перорално
Германия	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner- Reimers-Straße 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Apralan soluble, 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine (Läufer, Ferkel), Apramycin (als Apramycinsulfat)	Апрамицин сулфат	1 g прах съдържа 500 mg апрамицин като апрамицин сулфат в 2,2 ml – еквивалентен на 1 g прах	Прах за прилагане във вода за пиене	Прасета (прасенца и прасета на възраст от 8 до 20 седмици)	Перорално
Ирландия	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Апрамицин сулфат	100% обемни процента (w/w)	Прах за перорален разтвор	Телета, прасета, пилета	Перорално

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Италия	Eli Lilly Italia SpA Via A. Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino (Firenze) Italy	Apralan Solubile polvere per soluzione orale per Suini, Polli da carne e Conigli	Апрамицин сулфат	100 g прах съдържат 100 g апрамицин сулфат100 g	Прах за перорален разтвор	Прасета, бройлери, зайци	Перорално
Португалия	Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fracção A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Apralan Pó para solução oral para administração na água de bebida para vitelos, suínos e frangos	Апрамицин сулфат	Апрамицин сулфат, еквивалентен на 50 g активен апрамицин на бутилка. Апрамицин сулфат, еквивалентен на 1000 g активен апрамицин на плик.	Прах за перорален разтвор	Телета, прасета, пилета	Перорално
Испания	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Апрамицин сулфат	Апрамицин сулфат, еквивалентен на 50 g активен апрамицин на бутилка. Апрамицин сулфат, еквивалентен на 1000 g активен апрамицин на плик.	Прах за перорален разтвор	Говеда, прасета, пилета, зайци	Перорално

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Нидерландия	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Апрамицин сулфат	100%	Прах за перорално приложение	Телета в пред преживна възраст, прасета, бройлери	Перорално
Обединено кралство	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Апрамицин сулфат	Апрамицин сулфат, еквивалентен на 50 g активен апрамицин на бутилка. Апрамицин сулфат, еквивалентен на 1 g активен апрамицин на саше. Апрамицин сулфат, еквивалентен на 1000 g активен апрамицин на плик.	Прах за перорален разтвор	Телета, прасета, пилета	Перорално

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Общо резюме на научната оценка за Girolan и свързаното с него име Apralan (вж. Приложение I)

1. Въведение

Girolan и свързаното с него име Apralan е прах за употреба в питейна вода/мляко, съдържащ апрамицин сулфат като активна субстанция. Апрамицин е широкоспектърен аминоциклитолов антибиотик, продуциран от щам на *Streptomyces tenebrarius*. Апрамицин е бактерициден при минимални инхибиращи концентрации (MICs) и е ефективен както срещу грам-отрицателни, така и срещу грам-положителни бактерии и някои щамове на микоплазмата.

На 24 юни 2016 г. Испания подава нотификация за сезиране в съответствие с член 34 от Директива 2001/82/ЕО до Европейската агенция по лекарствата (Агенцията) за Girolan и свързаното с него име Apralan. Нотификацията за сезиране се основава на опасения, свързани с различия в националните решения, взети от държавите — членки на ЕС, водещи до несъответствия в информацията за продуктите по отношение например на видове животни, за които е предназначен ВМП, терапевтични показания, дозировка (доза и продължителност) и карентни срокове. От Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) е поискано да даде своето становище по този въпрос и да хармонизира информацията за продукта за Girolan и свързаното с него име Apralan (наричан оттук нататък Girolan).

2. Обсъждане на наличните данни

CVMP отбелязва, че в информацията за продукта на Girolan активната субстанция е изразена като „g активност на апрамицин“. Това не се счита за приемливо, тъй като концентрацията на активната субстанция трябва да бъде изразена в IU/g продукт, тъй като анализът се извършва чрез микробиологичен метод. Въз основа на данни за партидата от миналото е установена целева сила от 552 000 IU/g апрамицин и всички данни за „g активност на апрамицин“ в информацията за продукта са заменени с еквивалента в IU/g продукт. В допълнение, в някои държави членки е разрешено да се използва измервателно устройство за приложението на Girolan. Това също не се счита за приемливо, тъй като дозирането по тегло на продукта се счита за най-подходящо по отношение на възпроизводимостта на дозата и поради това всяка информация за измервателното изделие е премахната от информацията за продукта. Освен това, като се вземат предвид представените данни и в съответствие със „Забележката за указание относно началото на срока на годност на готовата лекарствена форма (EMA/CVMP/453/01)¹“, периодът на срока на годност на крайния ветеринарномедицински продукт, който е бил 3 години е намален на 18 месеца.

Прасета (отбити прасенца)

Прасетата са вид животни, за които ВМП е разрешен за всички продукти, засегнати от тази процедура по сезиране, както и предложеното показание „Лечение на бактериален ентерит, причинен от чувствителна към апрамицин *Escherichia coli*“. За да го подкрепи, притежателят на лиценза за употреба представя данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

Стойностите на MIC₉₀ от голямо общоевропейско проучване за апрамицин срещу *E. coli*, изолирана от прасета, са изчислени на 16 µg/ml. Тези данни са в съответствие с публикуваната литература. За дивия тип изолати на *E. coli* от прасета е предложена гранична стойност от ≥32 µg/ml. Последните данни за клиничните изолати от различни европейски страни показват, че процентът на резистентност на *E. coli* спрямо апрамицин се увеличава.

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

Някои проучвания сочат 38% процента резистентност (данни за MIC) или дори по-висока при дискова дифузия (до 82,1%).

По отношение на полевите проучвания са представени двадесет и три изпитвания с използване на Girolan разтворим прах за лечение на колибацилоза след отбиване. Тези опити са проведени в Гърция, Италия, Испания, Обединеното кралство, САЩ и Канада.

Проучванията анализират ефекта на дозите апрамицин между 3,45 mg/kg телесно тегло (тг)/ден и 75 mg/kg тг/ден, приложени чрез питейна вода в продължение на 3, 5 или 7 последователни дни. Повишаването на телесното тегло, подобрената ефективност на фуража, намалението на процента смъртност и намалението на тежестта на диарията и клиничните симптоми е доказателство за ефективността на апрамицин. Показано е, че ежедневното приложение на апрамицин в доза от 12 500 IU апрамицин на kg тг (съответстващо на 22,5 mg от продукта/kg тг) чрез питейната вода в продължение на седем дни е ефикасен метод за лечение на колибацилоза при прасенца след отбиването им.

Трябва да се отбележи, че в някои държави — членки на ЕС Girolan е разрешен за употреба срещу инфекция, причинена от *Salmonella* при прасета. Притежателят на лиценза за употреба, обаче, решава да премахне това показание, тъй като то не може да бъде подкрепено. CVMP приема това премахване на *Salmonella*.

По отношение на карентния срок, данните за изчерпване на остатъчните вещества показват, че апрамицин обикновено не се абсорбира добре от червата след перорално приложение, което е в съответствие с наличната информация в публикуваната литература. Ето защо предложеният карентен срок от нула дни за свинско месо и карангия е счетен за приемлив.

Телета с неразвити предстомашия

Телетата са вид животни, за които ВМП е разрешен в Дания, Франция, Ирландия, Нидерландия, Португалия, Испания и Обединеното кралство. В подкрепа на предложеното показание „Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli* и огнища на болестта, дължащи се на инфекция със *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin, чувствителни към апрамицин“, с наличие на клинични признаци, притежателят на лиценза за употреба е представил данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

Стойностите на MIC₉₀ от голямо общоевропейско проучване за апрамицин срещу *E. coli*, изолирани от телета, са изчислени на 16 µg/ml. Тези данни са в съответствие с информацията, налична в публикуваната литература. За дивия тип изолати на *E. coli* от телета е предложена гранична стойност от ≥32 µg/ml. Допълнителни данни за клиничните изолати от различни европейски страни показват, че процентът на резистентност на *E. coli* към апрамицин е до 12%.

Независимо, че се счита, че щамове на *Salmonella* обикновено са чувствителни към апрамицин (MIC ≤16 µg/ml), трябва да се отбележи, че само животните, засегнати от огнища на болестта, причинени от инфекция със *Salmonella*, които имат клинични признаци, следва да се лекуват с апрамицин (в случая на телета — инфекции, причинени от *Salmonella* Dublin). Представените допълнителни данни от 2014 г. показват, че *Salmonella* Dublin е най-чувствителна към апрамицин (96,5% от изолатите, чувствителни към всички антимикробни средства в панела, включително апрамицин).

Седем изпитвания са проведени като сляпо проучване в Гърция, Италия, Испания и Обединеното кралство. Тези проучвания включват мъжки телета на възраст приблизително една седмица, естествено инфектирани с *E. coli*/или *Salmonella* spp. Апрамицин е прилаган в дозов размер от 0, 20 и 40 mg активност на апрамицин на kg телесно тегло веднъж дневно в продължение на 5 последователни дни. Ежедневно всички телета са подлагани на пълен клиничен преглед поне през първата седмица на всяко изпитване. Апрамицин, прилаган

перорално на телета веднъж дневно за пет дни в доза 20 mg апрамицин/kg телесно тегло или 40 mg апрамицин/kg телесно тегло, е бил ефективен при намаляване на смъртността. Оцелелите телета в нелекуваната контролна група не успяват да увеличат теглото си в 12-дневния период, докато оцелелите в лекуваните групи показват значително увеличение на средно дневното наддаване на теглото. Общият клиничен резултат в групата, лекувана с 40 mg апрамицин/kg телесно тегло се подобрява по-бързо от този в групата, получавала 20 mg апрамицин/kg телесно тегло, който се подобрява по-бързо от резултата в групата, приемала 0 mg апрамицин/kg телесно тегло. Всички бактерии, изолирани от лекувани и нелекувани животни, са чувствителни към 16 µg/ml или по-малко апрамицин. Установено е, че пероралното приложение на апрамицин в доза от 20 mg/kg тт или 40 mg/kg тт в продължение на пет последователни дни е ефикасно за лечението на колибацилоза и салмонелоза при млади телета в полеви условия.

По отношение на *Salmonella* са проведени серии от двадесет и седем допълнителни експеримента при телета, 15 от които с терапевтична и 12 с профилактична цел. Тези проучвания включват телета на възраст един до три дни експериментално заразени със *Salmonella* Dublin или *Salmonella typhimurium*, най-често срещаните серовари на *Salmonella* spp. при видовете говеда. Дозите на прилагания апрамицин база или апрамицин сулфат са 0, 5,5, 11, 22 и/или 44 mg/kg тт/ден в продължение на 5 или 10 последователни дни. Смъртността е основният критерий за ефикасност. Резултатите, получени от тези изпитвания, показват, че действието на апрамицин сулфат и апрамицин база както при лечение, така и при предотвратяване на експериментална салмонелоза при телета е еднакво. Лечението води до почти линейна връзка доза—отговор в процент на преживяемост за дози на апрамицин до 22 mg/kg телесно тегло. Демонстрирано е, че приложението на 22 до 44 mg апрамицин на kg телесно тегло в продължение на 5 до 10 последователни дни води до ефективна терапия срещу експериментална салмонелоза при телета.

CVMP счита, че използването на антимикробни средства при инфекция със *Salmonella* ще увеличи селективния натиск и евентуално ще спомогне за разпространението на антимикробната резистентност. Дори адаптирани към гостоприемника серовари (като *Salmonella* Dublin) могат да причинят заболяване при хората (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³), затова използването на антимикробни средства при продуктивни животни, следва да взема предвид зоонотичната роля на *Salmonella* и последиците за общественото здраве (EFSA и ECDC, 2016⁴). Въпреки че се признава, че *Salmonella* Dublin рядко причинява салмонелоза при хората, инфекцията може да бъде тежка.

Въпреки това, последните публикации в научната литература показват, че болестта е разпространена по говедата в Европа, напр. в Ирландия (O'Leary, 2014⁵) и в Обединеното кралство (Henderson and Mason, 2017⁶). Установено е, че апрамицин е ефикасен при лечението на инфекции, причинени от *Salmonella* при телета, при които употребата му намалява смъртността и следователно може да бъде обоснована с хуманно отношение към животните. Освен това използването на апрамицин се счита за предпочитано пред потенциалното използване на по-критични антимикробни средства, като флуорохинолони. Поради това CVMP счита за обосновано запазването на показанието за *Salmonella* Dublin за Girolan. В тази връзка се счита за необходимо в точка 4.5 „Специални предпазни мерки за

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

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

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

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

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

животните при употребата на продукта“ от кратката характеристика на продукта (КХП) да се добави следното изречение: „Когато във фермата се извършва диагностика на *Salmonella* Dublin, следва да се обмислят контролни мерки, включително текущо проследяване на състоянието на болестта, ваксинация, контрол върху биосигурността и движението. Националните програми за контрол трябва да се следват, когато има такива.“

Договорената хармонизирана доза за двете показания е била 40 000 IU апрамицин на kg телесно тегло (съответстващо на 72 mg продукт/kg телесно тегло) дневно в продължение на 5 последователни дни.

По отношение на карентния срок, от всички представени проучвания за изчерпване на остатъчните вещества, само едно е счетено за подходящо за статистически анализ. Дозата, начинът и честотата на приложение са тези, предложени в информацията за продукта. От това проучване е установен карентен срок от 28 дни за телешко месо и карантия, който се подкрепя от другите представени справки.

Пилета

Пилетата са вид животни, за които ВМП е разрешен в Ирландия, Италия, Нидерландия, Португалия, Испания и Обединеното кралство. Предложеното показание е „Лечение на колибацилоза, причинена от *Escherichia coli* и неззоонотична *Salmonella* (*Salmonella* Pullorum и *Salmonella* Gallinarum), чувствителни към апрамицин“. За да подкрепи това показание, притежателят на лиценза за употреба представя данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

В различни европейски мониторингови програми изолатите на *E. coli* от пилета са чувствителни към апрамицин. MIC₉₀ е 8 µg/ml или по-малко. CVMP отбелязва, че данните за клиничните изолати от различни европейски страни показват, че процентът на резистентност на *E. coli* срещу апрамицин е под 10%.

В подкрепа на ефикасността за показанието срещу *E. Coli* притежателят на лиценза за употреба е представил дванадесет полеви изпитания. Те са проведени в Гърция, Италия и Йордания и включват 27-29-дневни бройлери от търговски ферми с придобита в естествени условия инфекция с *E. coli*. Във всички изпитвания животните са изследвани за потвърждаване на диагнозата преди започване на лечението. Когато е възможно, са провеждани изследвания за чувствителност и серотипизиране на бактериалните изолати. Получените резултати показват статистически значима разлика по отношение на смъртността между всички групи, лекувани с апрамицин и нелекуваните контролни групи. Връзката доза—реакция е наблюдавана ясно за процента на смъртност.

В това отношение трябва да се отбележи, че колибацилозата при пилета е по същество системна инфекция, засягаща множество органи, а основният път за навлизане в организма е дихателната система. Въпреки че дихателните пътища се считат за важна входна врата на инфекцията, очаква се антимикробните средства да действат в мястото на инфекцията. В този смисъл трябва да се има предвид, че ефикасността на продукта е подкрепена от различни проучвания, при които ветеринарномедицинският продукт е бил приложен за лечение, а не за профилактика. В тези проучвания, животните са изследвани за потвърждаване на диагнозата преди започване на лечението, бактериологично и с наличие на лезии в различни органи; лечението намалява смъртността и изследването на трупове показва липса на лезии. В заключение, представената документация подкрепя терапевтичната употреба на Girolan за колибацилоза при пилета.

Що се отнася до показанието при инфекции със *Salmonella*, са представени скорошни данни, показващи добра чувствителност към апрамицин за *Salmonella* spp., единствените данни,

обаче, специфични за *Salmonella* Gallinarum са от Нигерия (Agbaje *et al.*, 2010⁷) и Корея (Kang *et al.*, 2010⁸) и епидемиологичната ситуация в Европа може да е различна. Не са представени данни за *Salmonella* pullorum. Няма актуални данни за чувствителността на изолатите *Salmonella* Gallinarum или *Salmonella* Pullorum, получени от клинични случаи в Европа, тъй като салмонелозата, причинена от тези серовари, не е установявана в Европа от 2007 г. насам.

Притежателят на лиценза за употреба представя едно полево изпитване, включващо пилета, изкуствено инфектирани със *Salmonella* Pullorum. Целта е да се оцени ефикасността на апрамицин сулфат, приложен в питейната вода в продължение на пет последователни дни в дози от 75, 150 и 225 mg/l за лечение на тези инфекции. От проучването може да се заключи, че инфекциите със *Salmonella* Pullorum могат да бъдат лекувани с апрамицин. Отново не бяха представени данни за *Salmonella* Gallinarum и с оглед на това показанието не е разгледано по-нататък.

Salmonella е един от най-често срещаните микроорганизми, предизвикващи епидемии и случаи на зоонози, предавани с храни в Европа при хората (EFSA and ECDC, 2016⁴). Европейските програми за контрол на *Salmonella* при домашни птици в Европа са фокусирани върху *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow и *Salmonella* Infantis, петте най-чести серовари при човешката салмонелоза (Регламент (ЕО) № 2160/2003⁹). Разговорно, тези пет серовари, установени при домашните птици в Европа, в националните програми за контрол са известни като зоонотични. Съгласно Регламент (ЕО) № 1177/2006¹⁰, антимикробните средства не трябва да се използват като част от националните програми за контрол на *Salmonella* поради рискове за общественото здраве, свързани с развитие, селекция и разпространение на резистентност. Независимо от това, болестта, причинена от *Salmonella* Pullorum, се счита за извънредно обстоятелство, което ще изисква лечение (или клане) на засегнати стада с проявени клинични признаци на заболяване. Това е посочено в Регламент (ЕО) № 2160/2003⁹ и се основа на становището на EFSA (2004)¹¹.

В същия документ на EFSA обаче се посочва също така, че:

- Всяко използване на антимикробни средства при домашни птици ще увеличи риска от поява и разпространение на резистентност при зоонотичните бактерии като *Salmonella* spp.
- Като цяло, от гледна точка на безопасността на храните/общественото здраве, използването на антимикробни средства за борба със *Salmonella* spp. при домашни птици е малко оправдано. Всяко използване при извънредни обстоятелства, основано на здравето и благосъстоянието на животните, трябва да оцени последствията за общественото здраве.
- Използването на антимикробни средства никога не е напълно ефективно за контрола на *Salmonella* spp. тъй като е невъзможно елиминирането на всички организми от заражено стадо.

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

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

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

¹⁰ Regulation (EC) No 1177/2006 implementing Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programmes for the control of salmonella in poultry – [link](#)

¹¹ EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. The EFSA Journal (2004) 115, 1-76¹² 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](#)

- Ако се използват антимикробни средства в стада за разплод или при техните непосредствени потомци, съществува риск всяка селектирана резистентна бактерия да бъде разпространена в множество стада чрез замърсяване на яйцата за люпене и околната среда на люпилнята.
- Не са установени конкретни предимства при използването на антимикробни средства в случаите на стада, предназначени за производство на месо. Лечението на птици, отглеждани за производство на месо, с антимикробни средства увеличава риска от контаминиране на кланичните трупове с резистентни *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. както и с резистентни коменсални бактерии, които също могат да прехвърлят гени на резистентност към други бактерии.
- Ако антимикробната резистентност вече присъства, развива се или се придобива, използването на антимикробни средства за лечение на инфектирани стада, проявяващи клинични признаци, за предотвратяване на инфекция със *Salmonella* или за лечение на инфектирани стада без клинични признаци ще повиши селекцията и разпространението на резистентни бактериални щамове в производствената пирамида.

Освен това Регламент (ЕС) № 2016/429 („Закон за здравето на животните“)¹², който установява правила за предотвратяване и контрол на болести по животните, които се предават на животните или човека, в член 46 се посочва, че държавите членки могат да предприемат мерки относно използването на ветеринарномедицински продукти за изброените болести, за да се гарантира най-ефективната превенция или контрол на тези заболявания, при условие че тези мерки са подходящи или необходими. Тези мерки могат да обхващат например забрани и ограничения за употребата на ветеринарномедицински продукти. Зоонотичната *Salmonella* е включена в настоящия регламент. Освен това, в този смисъл, Европейската комисия приема делегирани актове в съответствие с член 264 относно измененията в посочения списък. Една болест се включва в списъка, ако е била оценена в съответствие с член 7. В този смисъл в скорошно научно становище на EFSA (юни 2017 г.)¹³ инфекцията със *Salmonella* при домашни птици (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* и *Salmonella arizonae*) е оценена съгласно критериите на Закона за здравето на животните. Съгласно извършената оценка, *Salmonella* може да се счита за подходяща да бъде включена в списъка за намеса на Съюза, както е предвидено в член 5, параграф 3 от Закона за здравето на животните. Основните животински видове, които трябва да бъдат включени в списъка, са всички видове домашни птици и диви видове предимно Anseriformes и Galliformes. В доклада се посочва, че в развитите страни антимикробните средства рядко се използват в търговски стада за лечение на инфекции, причинени от *Salmonella Pullorum* и *Salmonella Gallinarum*, тъй като те не елиминират инфекцията от стадата, а вместо това се използват други мерки за контрол като високо ниво на биологична безопасност, ограничения на движението и обезлюдяване.

Поради това CVMP заключи, че показанието за лечение на инфекции, причинени от *Salmonella* при домашни птици, не може да бъде обосновано и трябва да бъде премахнато от информацията за продукта за Girolan.

Що се отнася до карентните срокове за пилешко месо и карантия, притежателят на лиценза за употреба представя редица проучвания за изчерпване на остатъчните вещества. Всички проучвания са извършени с максималната доза, предложена в информацията за продукта.

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

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

Като се има предвид наличната информация, предложеният карентен срок от нула дни за пилешко месо и карантия е счетен за приемлив.

Зайци

Зайците са вид животни, за които ВМП е разрешен по-рано във Франция, Италия и Испания. В подкрепа на предложеното показание „Лечение и метафилактика на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин“, притежателят на лиценза за употреба представя данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

Ограничените данни за MIC показват MIC₉₀ за апраксицин от 3,5 µg/ml за изолати от *E. coli* от заешки произход и дял от <20% резистентни щамове.

Беше представено основно наскоро проведено клинично полево изпитване. Проучването е проведено съгласно принципите на добрата клинична практика. В това слъпо рандомизирано изпитване Girolan, прилаган в доза 20 000 IU апрамицин на kg телесно тегло (съответстващо на 36 mg продукт/kg телесно тегло) дневно в продължение на 5 последователни дни, се сравнява с референтен продукт, съдържащ колистин в доза от 100 000 IU колистин/kg тт/ден като контролна група. Наличието на *E. coli* е доказано от предходни бактериологични или клинични резултати и е потвърдено в проби, взети от зайци, умъртвени или намерени мъртви след включването. Периодът на лечение е започнал две седмици след отбиването, когато ясно са установени признаците на колибацилоза. След началото на лечението, кумулативната смъртност се увеличава по подобен начин, като резултатите са неинфериорни в групата, лекувана с апрамицин *спрямо* групата, получавала колистин. Следователно CVMP заключава, че предложеното показание е оправдано.

По отношение на карентния срок, данните за изчерпване на остатъчните вещества показват, че апрамицин обикновено не се абсорбира добре от червата след перорално приложение при дозиранката, предложена в информацията за продукта. Ето защо предложеният карентен срок от нула дни за заешко месо и карантия е счетен за приемлив.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

Настоящата оценка на съотношението полза/риска е извършена в контекста на член 34 от Директива 2001/82/ЕО, което в настоящата процедура има за цел да постигне хармонизиране в ЕС на условията за разрешаване на ветеринарномедицинския продукт Girolan. Сезирането води до пълно хармонизиране на информацията за продукта. Тази оценка се фокусира върху въпроси, свързани с хармонизацията, което може да промени съотношението полза/риск.

Girolan е прах за употреба в питейна вода/мляко, съдържащ апрамицин сулфат като активна субстанция. Апрамицин е широкоспектърен аминокислотин антибиотик, продуциран от шам на *Streptomyces tenebrarius*. Апрамицин е бактерициден при минимални инхибиращи концентрации и е ефективен както срещу грам-отрицателни, така и срещу грам-положителни бактерии и някои щамове на микоплазмата.

Оценка на ползите

Следните показания за Girolan и свързаните с него имена могат да бъдат подкрепени въз основа на представените данни:

Прасета (отбити прасенца):

Лечение на бактериален ентерит, причинен от чувствителна към апрамицин *Escherichia coli*.

Телета с неразвити предстомашия:

Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli* и огнища на болестта с наличие на клинични признаци, дължащи се на инфекция със *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin), чувствителни към апрамицин.

Пилета:

Лечение на колибацилоза, причинена от чувствителни към апрамицин *Escherichia coli*.

Зайци:

Лечение и метафилактика на бактериален ентерит, причинен от чувствителни към апрамицин *Escherichia coli*.

Прасета (отбити прасенца)

В подкрепа на показанието за лечение на бактериален ентерит, причинен от *E. coli*, притежателят на лиценза за употреба предоставя данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

Доказано е, че MIC₉₀ на европейски изолати на *E. coli* за апрамицин е 16 µg/ml, с гранична стойност на дивия тип от ≥32 µg/ml. Представените данни също така показват, че се увеличава резистентността към апрамицин сред изолатите на *E. coli*, произхождащи от свине, така че към показанието е добавена формулировката „чувствителни към апрамицин“.

Представените клинични данни показват, че Girolan е ефективен при лечението на бактериален ентерит, причинен от *E. coli*, когато се прилага в доза 12 500 IU апрамицин на kg телесно тегло (съответстващо на 22,5 mg продукт/kg телесно тегло) дневно в продължение на 7 последователни дни.

Телета с неразвити предстомашия

В подкрепа на показанието за лечение на бактериален ентерит, причинен от *E. coli*, и взривове, дължащи се на инфекция *Salmonella* Dublin, с наличие на клинични признаци, притежателят на лиценза за употреба предоставя данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

Доказано е, че MIC₉₀ на европейски изолати на *E. coli* за апрамицин е 16 µg/ml, с гранична стойност на дивия тип от ≥32 µg/ml. Представените данни също така показват, че резистентността към апрамицин не е много честа сред изолатите на *E. coli*, произхождащи от говеда. Щамове на *Salmonella* се считат за чувствителни към апрамицин (MIC ≤16 µg/ml) и е установено, че <5% от щамове на *Salmonella* Dublin са резистентни към апрамицин.

Представените клинични данни показват, че Girolan е ефективен при лечението на бактериален ентерит, причинен от инфекция с *E. coli* и огнища на болестта, дължащи се на инфекция със *Salmonella* Dublin, с наличие на клинични признаци, при прилагане на 40 000 IU апрамицин на килограм телесно тегло (съответстващо на 72 mg продукт/kg телесно тегло) за 5 последователни дни.

Пилета

В подкрепа на показанието за лечение на колибацилоза, притежателят на лиценза употреба предоставя данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

Доказано е, че MIC₉₀ на европейските изолати на *E. coli* за апрамицин е 8 µg/ml или по-малко, а процентът на резистентност на *E. coli* от пилешки произход спрямо апрамицин е под 10%.

Представените клинични данни показват, че Girolan е ефективен при лечението на колибацилоза, когато се прилага в доза 80 000 IU апрамицин на килограм телесно тегло

(съответстващо на 144 mg продукт/kg телесно тегло) дневно в продължение на 5 последователни дни.

По отношение на употребата на Girolan срещу *Salmonella* е счетено, че в съответствие с Регламент (ЕО) № 1177/2006¹⁰, антимикробните средства не трябва да се използват за контрол и лечение на *Salmonella* при домашни птици, освен при извънредни обстоятелства. Освен това в Регламент (ЕС) № 2016/429 („Закон за здравето на животните“)¹² се посочва, че държавите членки могат да предприемат мерки относно използването на ветеринарномедицински продукти за изброените заболявания, за да се гарантира най-ефикасната превенция или контрол на тези заболявания. Освен това Европейската комисия приема делегирани актове относно измененията в посочения списък. Една болест се включва в списъка, ако е била оценена в съответствие с член 7. В този смисъл, в научно становище (2017) на EFSA¹³, инфекцията, причинена от *Salmonella* при домашни птици (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* и *Salmonella arizonae*) е оценена съгласно критериите на Закона за здравето на животните. Съгласно извършената оценка, *Salmonella* може да се счита за подходяща да бъде включена в списъка за намеса на Съюза, както е предвидено в член 5, параграф 3 от Закона за здравето на животните. Основните животински видове, които трябва да бъдат включени в списъка, са всички видове домашни птици и диви видове предимно Anseriformes и Galliformes. В доклада се посочва, че в развитите страни антимикробните средства рядко се използват в търговски стада за лечение на инфекции, причинени от *Salmonella Pullorum* и *Salmonella Gallinarum*, тъй като те не елиминират инфекцията от стадата, а вместо това се използват други мерки за контрол като високо ниво на биологична безопасност, ограничения на движението и обезлюдяване. Следователно това показание е премахнато.

Зайци

В подкрепа на показанието за лечение и метафилактика на бактериален ентерит, причинен от *E. coli*, притежателят на лиценза за употреба предоставя данни за *in vitro* чувствителност и клинични данни, включително полеви проучвания.

Ограничените данни за MIC показват MIC₉₀ за апрамицин от 3,5 µg/ml за изолати от *E. coli* от заешки произход и дял от <20% резистентни щамове.

Предоставените клинични данни показват, че Girolan е ефективен при лечението и метафилактиката на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, когато се прилага в доза 20 000 IU апрамицин на килограм телесно тегло (съответстващо на 36 mg продукт/kg телесно тегло) дневно в продължение на 5 последователни дни.

Оценка на рисковете

По отношение на качеството, въз основа на представените данни от миналото за партидите е установена целева мощност от 552 000 IU/g апрамицин сулфат за лекарствения продукт. Всички данни за „g активност на апрамицин“ или измервателни изделия са премахнати от информацията за продукта. Освен това срокът на годност е намален на 18 месеца.

Тъй като препоръчаните от CVMP дозови режими не са увеличени и показанията не са разширени по отношение на одобрените в повечето кратки характеристики на продукта, оценката на безопасността на видове животни, за които е предназначен ВМП, и безопасността на потребителите не представя нови резултати. Хармонизираните предупреждения и предпазни мерки, предложени в информацията за продукта, се считат за адекватни, за да гарантират безопасността на потребителите на продукта.

Представени са няколко проучвания за изчерпване на остатъчните вещества при различните видове животни, за които е предназначен ВМП, които са променливи по отношение на надеждността на данните, дизайна на проучванията и съобщаването, а впоследствие на

техните резултати. Хармонизирането на карентните срокове се основава на по-добре проведените и най-надеждни проучвания.

Възможният риск за околната среда не е бил разглеждан като част от това сезиране. Тъй като, обаче, схемите на дозиране и показанията не са били разширени, експозицията на околната среда на активната субстанция не е увеличена.

Рисковете, свързани с употребата на Girolan, са същите като приписваните обикновено на антимикробните средства, които се прилагат при животни, отглеждани за производство на храни, т.е. развитие на антимикробна резистентност в целевите бактерии, разпространение на резистентни бактерии/фактори на резистентност и др.

Въпреки че тези рискове не са еднозначно оценени, вероятността за въздействие върху здравето на човека чрез кръстосана резистентност към гентамицин и други вещества от групата на аминогликозидите е реална. Детерминантите на резистентност на бактериите при хората и животните са едни и същи. Резистентността може да бъде пряк проблем, когато засяга зоонозните патогени като *Campylobacter* и *Enterococcus* или може да се пренесе хоризонтално на човешки патогени чрез мобилни генетични елементи. Аминогликозидите са изброени от СЗО (2017)¹⁴ като критично важни за лечението на някои зоонозни инфекции при хората (напр. инфекции с *Enterococcus*).

Управление на риска и мерки за намаляването му

Потенциалният риск от развитие на резистентност, който може да повлияе върху ефикасността на продукта и цялостното здравословно състояние на животните и хората, е ограничен чрез:

- Ограничаване на показанията до тези, които са достатъчно обосновани от данните за ефикасност;
- Хармонизираната продуктова информация за Girolan съдържа необходимата информация за осигуряване на безопасното и ефективно приложение на продукта.

Оценка и заключения за съотношението полза/риск

Girolan и свързаното с него име Apralan е доказано ефикасен при показанията при прасета (отбити прасенца), телета с неразвити предстомашия, пилета (бройлери) и зайци, изброени по-горе.

Рисковете за потребителите са сметнати за ниски и, за да се гарантира безопасността на потребителя, в информацията за продукта е включена подходяща информация.

Определени са задоволителни карентни срокове, за да осигурят гаранции за безопасността на потребителите.

След като разгледа основанията за сезиране и данните, представени от притежателя на лиценза за употреба, CVMP заключи, че съотношението полза/риск за продукта остава положително, предмет на препоръчаните промени в информацията за продукта.

4. Процедура на преразглеждане

Вследствие на становището на CVMP от 5 октомври 2017 г. относно процедурата по сезиране, притежателите на лиценза за употреба са поискали преразглеждане на становището на CVMP.

Основанията на притежателите на лиценза за употреба за преразглеждането са подадени на 18 декември 2017 г.

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

Обхватът на преразглеждането е срокът на годност на продукта преди първото отваряне, който е намален от 3 години на 18 месеца. В подробните основания за преразглеждане притежателят на лиценза за употреба поиска срок на годност от 24 месеца въз основа на данни за стабилността, предоставени по време на сезирането.

Представени са данни за 36 месеца за 3 партии готов продукт, опаковани във външните контейнери (бутилки, торбички и две сашета с различни размери). По този начин представените данни включват достатъчен брой партии във всеки от типовете контейнери за пълната продължителност на предложения срок на годност. Не всички времеви точки за изследване за тези партии са в съответствие с настоящите указания, но във всички случаи се представят данни за последните 5 времеви точки в хода на проучването за стабилност и следователно е възможно да се определят тенденции в данните. Резултатите от анализа са представени като % от целевата стойност от 552 000 IU/g. Резултатите показват, че крайният продукт е стабилен в продължение на 36 месеца, без съществена промяна в съдържанието на активната субстанция. Това се подкрепя и от статистическия анализ, представен от ПРУ, който показва, че няма промяна в теста с течение на времето. За тези проучвания за стабилност, обаче, не са предвидени условия за съхранение и поради това не е ясно дали те са били проведени при 25°C/60 % относителна влажност в съответствие с изискванията на „Насоките относно изпитване за стабилност на съществуващи активни субстанции и свързани крайни продукти (EMA/CVMP/846/99-Рев.1)“¹⁵. В точка 6.4 от съгласуваната КХП за продукта се посочва, че не се изискват специални условия за съхранение на продукта. Тази липса на условия за съхранение на продукта се основава на исторически данни и вече е одобрена в отделните държави членки преди сезирането. По време на процедурата по сезиране не са представени данни от ускорени изпитвания. Въпреки че не е ясно дали данните за стабилността са били генерирани при контролирани условия или не, предвид липсата на значителна промяна в съдържанието на активните субстанции и факта, че в миналото продуктът е имал срок на годност 3 години, данните се считат за адекватни, за да подкрепят 2-годишен срок на годност за крайния продукт, както е предложено от притежателя на лиценза за употреба.

Цялостни заключения на CVMP след преразглеждане

След като прегледа съответната информация, представена по време на процедурата за първоначална оценка, и подробните основания за преразглеждане, представени от притежателя на лиценза за употреба, Комитетът заключи, че предходното становище на CVMP трябва да бъде преразгледано, както следва:

КХП точка 6.3

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 2 години.

Срок на годност след разреждане в питейна вода/млечен заместител според указанията: 24 часа.

За еднократни лекарствени форми (сашета):

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: използвайте незабавно.

За многократни лекарствени форми (бутилка и торбичка):

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 28 дни.

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

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че предметът на сезирането е хармонизирането на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката;
- CVMP прегледа кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, предложени от притежателя на лиценза за употреба, и разгледа всички подадени данни;

CVMP препоръчва изменение на лицензите за употреба за Girolan и свързаното с него име Apralan, посочени в приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката са определени в приложение III.

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

(Търговско наименование на ветеринарномедицинския продукт)

Прах за прилагане във вода за пиене/мляко за прасета, телета, пилета и зайци

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 g съдържа:

Активна субстанция:

Apramycin552,000 IU* (като apramycin sulfate)

* IU – международни единици

Експципиенти:

Няма.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Прах за прилагане във вода за пиене/мляко.

Светлокафяв прах на гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Прасета (отбити прасенца), телета с неразвити предстомашия, пилета (бройлери) и зайци.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Прасета (отбити прасенца):

Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Телета с неразвити предстомашия:

Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, и клинични огнища, дължащи се на *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип Дъблин (*Salmonella* Dublin), и чувствителни към апрамицин. Лечението трябва да се основава на предварително потвърждение на причинилите патологичния процес серотипове *Salmonella* или поне на наличните епидемиологични данни, потвърждаващи наличието на този серотип.

Пилета:

Лечение на колибацилоза, причинена от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Зайци:

Лечение и метафилактика на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Наличието на болестта в стадото трябва да бъде установена преди употребата на продукта.

4.3 Противопоказания

Да не се използва при свръхчувствителност към апрамицин.

Да не се използва при телета с функционираща тъбрух.

Да не се използва при животни, страдащи от бъбречни нарушения.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Няма.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на тест за чувствителност на бактериите, изолирани от животното. Ако това е невъзможно, терапията трябва да се базира на местната (регионална или на ниво ферма) епидемиологична информация за чувствителността на целевите бактерии.

Когато във фермата се диагностицира *Salmonella* Dublin, трябва да се обмислят контролни мерки, включително текущо наблюдение на състоянието на заболяването, ваксинации, биологична безопасност и контрол на движението. Трябва да се спазват националните програми за контрол, ако има такива.

Използването на ветеринарномедицинския продукт по начин, отклоняващ се от инструкциите, дадени в Кратката характеристика на продукта, може да увеличи разпространението на бактериите, резистентни на апрамицин, и може да намали ефективността на лечението с аминокликозиди поради възможността за кръстосана резистентност.

При използването на ветеринарномедицинския продукт трябва да се вземат предвид официалната, националната и регионалната антимикробни политики.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с установена свръхчувствителност към апрамицин или към който и да е друг аминокликозид трябва да избягват контакт с продукта.

Този продукт може да причини дразнене или сенсibiliзация след контакт с кожата или очите, или при вдишване.

При приготвяне на медикаментозната вода/мляко избягвайте контакт с очите, кожата и лигавиците, както и вдишване на прах.

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, маска, очила и защитно облекло, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

След употреба на продукта измийте ръцете си.

В случай на контакт с очите, изплакнете засегнатия участък с обилно количество вода. В случай на контакт с кожата, измийте внимателно със сапун и вода. Ако дразненето продължава, потърсете съвет от лекар.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

В случай, че след експозиция се появят симптоми като кожен обрив, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката Агрееили етикета на продукта.

Подпухналите лице, устни и очи или затрудненото дишане са по-сериозни симптоми и изискват спешна медицинска помощ.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Не са известни.

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Прасета:

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност и лактация при свине майки. Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Говеда:

Не е предвидено прилагане по време на бременност или лактация.

Зайци:

Пероралните дози апрамицин, прилагани от 6^{ия} до 18^{ия} ден от бременността (включително дози под терапевтичните дози), демонстрират доказателства за фетотоксични ефекти. Не се прилага по време на бременност.

Пилета:

Да не се използва при птици в периода на яйценосене и в рамките на 4 седмици преди началото на яйценосния период.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Аминогликозидите могат да имат негативно влияние върху бъбречната функция. Прилагането на аминогликозиди при животни, страдащи от бъбречно увреждане, или в комбинация с субстанции, които също влияят на бъбречната функция, може да представлява риск от интоксикация.

Аминогликозидите могат да причинят нервно-мускулна блокада. Поради това се препоръчва да се вземе предвид този ефект при анестезиране на третиран животни.

4.9 Доза и начин на приложение

Начин на приложение:

Да се прилага с водата за пиене. За да се избегне намаляването на активността, системите за пиене трябва да бъдат чисти и без ръжда.

При телета може да се прилага в мляко или млекозаместител.

Количества, които се прилагат:

Прасета:

Прилагайте 12 500 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 22,5 mg продукт/kg телесна маса) дневно в продължение на 7 последователни дни.

Телета:

Прилагайте 40 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 72 mg продукт/kg телесна маса) дневно в продължение на 5 последователни дни.

Пилета:

Прилагайте 80 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 144 mg продукт/kg телесна маса) дневно в продължение на 5 последователни дни.

Зайци:

Прилагайте 20 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 36 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 5 последователни дни.

Приемът на медикаментозна вода зависи от клиничното състояние на животните. За да се получи правилната доза, концентрацията на ветеринарномедицинския продукт трябва да бъде съответно коригирана.

За да се избегне предозиране, теглото на животните трябва да се определи възможно най-точно.

Медикаментозната вода трябва да бъде единственият източник за на вода за пиене.

Медикаментозната вода трябва да се сменя на всеки 24 часа. Разтворите в мляко и възстановен млекозаместител на прах трябва да се приготвят непосредствено преди употреба.

Животните с остри или тежки клинични състояния, които не могат да пият, трябва да получат адекватно парентерално лечение.

Количеството продукт (mg), което трябва да бъде разтворено в 1 L вода или мляко, трябва да бъде установено съгласно следната формула:

$$\frac{\text{Доза (mg продукт на kg телесна маса на ден)} \times \text{средно телесна маса (kg) на животните, които трябва да бъдат лекувани}}{\text{Среден дневен прием на вода (L/животно)}} = \text{mg продукт на L вода за пиене/мляко}$$

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Прасета: на прасета е давано до девет пъти повече от препоръчителното ниво на прилагане във вода за пиене в продължение на 28 дни, без да се наблюдава неблагоприятна реакция.

Телета: на телетата е даван апрамицин в млекозаместител ежедневно в продължение на пет дни, в дози до 120 mg/kg телесна маса. Не е наблюдаван токсичен ефект.

Пилета: няма смъртност при пилета, третирани с единична перорална доза от 1000 mg/kg телесна маса. На пилета е давано до 5 пъти над препоръчителното ниво в продължение на 15 дни, без да се наблюдава неблагоприятна реакция.

Възможните неблагоприятни реакции могат да бъдат разпознати от следните симптоми: меки изпражнения, диария, повръщане (загуба на тегло, анорексия и други подобни), бъбречно увреждане и неблагоприятни реакции върху централната нервна система (намалена активност, загуба на рефлексии, конвулсии и др.).

Не превишавайте препоръчителните дози.

4.11 Карентни срокове

Прасета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Телета:

Месо и вътрешни органи: 28 дни.

Пилета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора. Да не се прилага в рамките на 4 седмици от началото на яйценосния период.

Зайци:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Интестинални противовъзпалителни средства, антибиотици.
Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QA07AA92.

5.1 Фармакодинамични свойства

Апрамицинът е широкоспектърен бактерициден аминогликозиден антибиотик, чието действие е резултат от свързването с рецепторите на 30S субединици на рибозомите, което предотвратява протеиновия синтез и нарушава мембранната пропускливост на бактериите. Апрамицинът е ефективен срещу Грам-отрицателни бактерии (*Salmonella* и *Escherichia coli*).

Механизми на резистентност: с резистентност към апрамицин се свързват различни аминогликозидни 3-N ацетилтрансферазни ензими (AAC-3). Тези ензими придават различна кръстосана резистентност към други аминогликозиди. Освен резистентността към бета-лактами, стрептомицин, тетрациклини и сулфонамиди, някои щамове на *Salmonella Typhimurium* DT104

носят конюгативен плазмид за резистентност към апрамицин. Резистентността към апрамицин може да бъде повлияна от ко-селекцията (резистентността към апрамицин е описана като разположена в един и същ мобилен генетичен елемент с други детерминанти за резистентност при *Enterobacteriaceae*) и кръстосаната резистентност (например с гентамицин).

Резистентността, развивана от хромозомна резистентност, е минимална за повечето аминогликозиди.

5.2 Фармакокинетични особености

Пероралното приложение на апрамицин е предназначено за антимикробна активност в червата; апрамицин се резорбира слабо, но резорбцията може да е повишена при млади животни и при животни с нарушена чревна бариера.

Резорбция:

Резорбцията може да е висока при новородени животни, но бързо се понижава през първите седмици от живота.

Телета. Серумните нива достигат пик след приблизително 6 часа, със стойност 2,4 µg/ml след перорално приложение на 40 mg апрамицин/kg телесна маса.

Разпределение, биотрансформация и екскреция:

Апрамицинът се екскретира главно чрез фекалии, под активна форма, и само малко количество се екскретира в урината.

Прасета. При тези животни има много малък метаболизъм на апрамицин.

Дозирането при 10kg прасета с ¹⁴C апрамицин доведе до неговото близо 83% възстановяване от фекалиите и 4% в урината, под формата на ¹⁴C апрамицин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Няма.

6.2 Основни несъвместимости

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 2 години.

Срок на годност след разреждане във вода за пиене/млекозаместител в съответствие с инструкциите: 24 часа.

Във вид на еднократна доза (сашета):

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: използвайте незабавно.

Във вид на многократна доза (бутилка и плик):

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 28 дни.

6.4. Специални условия за съхранение на продукта

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

4-слойно саше от полиетилен терефталат (PET)/полиетилен/алуминиево фолио/йономер Surlyn[®], запечатано чрез нагряване и пресоване. Всяко саше съдържа 1×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 1,8 g. Сашетата са опаковани в картонени кутии, съдържащи 50 сашета.

4-слойно саше от полиетилен терефталат (PET)/полиетилен/алуминиево фолио/йономер Surlyn[®], запечатано чрез нагряване и пресоване. Всяко саше съдържа 2×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 3,6 g. Сашетата са опаковани в картонени кутии, съдържащи 50 сашета.

Бутилка от полиетилен с висока плътност с полипропиленова винтова капачка. Всяка бутилка съдържа 50×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 91 g.

Всеки ламиниран хартиен плик с твърдо дъно е херметично запечатан с горещо пресоване. Всеки плик съдържа 1000×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 1 812 g.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Да се попълни на национално ниво.

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

А. ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия (саше)

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Свободно избрано име>

Прах за прилагане във вода за пиене /мляко за прасета, телета, пилета и зайци

Apramycin (sulfate)

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ

1 g съдържа 552 000 IU apramycin (като apramycin sulfate)

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Прах за прилагане във вода за пиене /мляко.

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

50 сашета

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Прасета, телета, пилета и зайци.

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Преди употреба прочети листовката.

7. МЕТОД И НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочети листовката.

8. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Карентни срокове:

Прасета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Телета:

Месо и вътрешни органи: 28 дни.

Пилета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора. Да не се прилага в рамките на 4 седмици от началото на яйценосния период.

Зайци:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Преди употреба прочети листовката.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до {месец/година}

След разтваряне използвайте в рамките на 24 часа.

След отваряне използвайте незабавно.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожаване: прочети листовката.

13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ МАЛКИ
ОПАКОВКИ ВМП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

Саше

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Свободно избрано име>

Прах за прилагане във вода за пиене /мляко за прасета, телета, пилета и зайци

Apramycin (sulfate)

2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ

1 g съдържа 552 000 IU apramycin (като apramycin sulfate)

3. СЪДЪРЖАНИЕ СПРЯМО МАСА, ОБЕМ ИЛИ БРОЙ НА ЕДИНИЧНИТЕ ДОЗИ

1 x 10⁶ IU

2 x 10⁶ IU

4. НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочети листовката.

5. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Карентни срокове:

Прасета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Телета:

Месо и вътрешни органи: 28 дни.

Пилета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора. Да не се прилага в рамките на 4 седмици от началото на яйценосния период.

Зайци:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

6. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

7. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до {месец/година}

След разтваряне използвайте в рамките на 24 часа.

След отваряне използвай незабавно.

8. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“

Само за ветеринарномедицинска употреба.

В. ЛИСТОВКА

МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА – КОМБИНИРАНИ ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

Бутилка (брошура) и плик (етикет)

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценз за употреба: *Да се попълни на национално ниво.*

Производител, отговорен за освобождаване на партидата: *Да се попълни на национално ниво.*

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Свободно избрано име>

Прах за прилагане във вода за пиене /мляко за прасета, телета, пилета и зайци

Apramycin (sulfate)

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТА

1 g съдържа 552 000 IU апрамицин (като апрамицин сулфат)

Светлокафяв прах на гранули.

4. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Прах за прилагане във вода за пиене /мляко

5. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

50 x 10⁶ IU (бутилка)

1000 x 10⁶ IU (плик)

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Прасета (отбити прасенца):

Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Телета с неразвити предстомашия:

Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, и клинични огнища, дължащи се на *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип Дъблин (*Salmonella* Dublin) и чувствителни към апрамицин. Лечението трябва да се основава на предварително потвърждение на причинилите патологичния процес серотипове *Salmonella* или поне на наличните епидемиологични данни, потвърждаващи наличието на този серотип.

Пилета:

Лечение на колибацилоза, причинена от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Зайци:

Лечение и метафилактика на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Наличието на болестта в стадото трябва да бъде установена преди употребата на продукта.

7. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при свръхчувствителност към апрамицин.
Да не се използва при телета с функциониращ търбух.
Да не се използва при животни, страдащи от бъбречни нарушения.

8. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ:

Не са известни.
Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

9. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Прасета (отбити прасенца), телета с неразвити предстомашия, пилета (бройлери) и зайци.

10. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИНИ НА ПРИЛАГАНЕ

Начин на приложение:

Да се прилага с водата за пиене. За да се избегне намаляването на активността, системите за пиене трябва да бъдат чисти и без ръжда.
При телета може да се прилага в мляко или млекозаместител.

Количества, които се прилагат:

Прасета:

Прилагайте 12 500 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващи на 22,5 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 7 последователни дни.

Телета:

Прилагайте 40 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 72 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 5 последователни дни.

Пилета:

Прилагайте 80 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 144 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 5 последователни дни.

Зайци:

Прилагайте 20 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващи на 36 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 5 последователни дни.

11. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Приемът на медикаментозна вода зависи от клиничното състояние на животните. За да се получи правилната доза, концентрацията на ветеринарномедицинския продукт трябва да бъде съответно коригирана.
За да се избегне предозиране, теглото на животните трябва да се определи възможно най-точно.

Медикаментозната вода трябва да бъде единственият източник на вода за пиене. Медикаментозната вода трябва да се сменя на всеки 24 часа. Разтворите в мляко и възстановен млекозаместител на прах трябва да се приготвят непосредствено преди употреба. Животните с остри или тежки клинични състояния, които не могат да пият, трябва да получат адекватно парентерално лечение. Количеството продукт (mg), което трябва да бъде разтворено в 1 литър вода или мляко, трябва да бъде установено съгласно следната формула:

$$\frac{\text{Доза (mg продукт на kg телесна маса на ден)} \times \text{средно телесна маса (kg) на животните, които трябва да бъдат лекувани}}{\text{Среден дневен прием на вода (L/животно)}} = \text{mg продукт на L вода за пиене/мляко}$$

12. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Карентни срокове:

Прасета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Телета:

Месо и вътрешни органи: 28 дни.

Пилета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора. Да не се прилага в рамките на 4 седмици от началото на яйценосния период.

Зайци:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

13. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение. Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената кутия след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

14. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на тест за чувствителност на бактериите, изолирани от животното. Ако това е невъзможно, терапията трябва да се базира на местната (регионална или на ниво ферма) епидемиологична информация за чувствителността на целевите бактерии.

Когато във фермата се диагностицира *Salmonella* Dublin, трябва да се обмислят контролни мерки, включително текущо наблюдение на състоянието на болестта, ваксинации, биологична безопасност и контрол на движението. Трябва да се спазват националните програми за контрол, ако има такива.

Използването на ветеринарномедицинския продукт по начин, отклоняващ се от инструкциите, дадени в Кратката характеристика на продукта, може да увеличи разпространението на

бактериите, резистентни на апрамицин, и може да намали ефективността на лечението с аминогликозиди поради възможността за кръстосана резистентност.

При използването на ветеринарномедицинският продукт трябва да се вземат предвид официалната, националната и регионалната антимикробни политики.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Хора с установена свръхчувствителност към апрамицин или, към който и да е друг аминогликозид трябва да избягват контакт с продукта.

Този продукт може да причини дразнене или сенсibiliзация след контакт с кожата или очите, или при вдишване.

При приготвяне на медикаментозната вода/мляко избягвайте контакт с очите, кожата и лигавиците, както и вдишване на прах.

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, маска, очила и защитно облекло, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

След употреба на продукта измийте ръцете си.

В случай на контакт с очите, изплакнете засегнатия участък с обилно количество вода. В случай на контакт с кожата, измийте внимателно със сапун и вода. Ако дразненето продължава, потърсете съвет от лекар.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

В случай, че след експозиция се появят симптоми като кожен обрив, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Подпухналите лице, устни и очи или затрудненото дишане са по-сериозни симптоми и изискват спешна медицинска помощ.

Бременност и лактация:

Прасета:

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност и лактация при свине майки. Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Говеда:

Не е предвидено прилагане по време на бременност или лактация.

Зайци:

Пероралните дози апрамицин, прилагани от 6-ия до 18-ия ден от бременността (включително дози под терапевтичните дози), демонстрират доказателства за фетотоксични ефекти. Не се прилага по време на бременност.

Яйценосене:

Пилета:

Да не се използва при птици в периода на яйценосене и в рамките на 4 седмици преди началото на яйценосния период.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Аминогликозидите могат да имат негативно влияние върху бъбречната функция. Прилагането на аминогликозиди при животни, страдащи от бъбречно увреждане или в комбинация с субстанции, които също влияят на бъбречната функция, може да представлява риск от интоксикация.

Аминогликозидите могат да причинят нервно-мускулна блокада. Поради това се препоръчва да се вземе предвид този ефект при анестезиране на третиран животни.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Прасета: не са наблюдавани неблагоприятни реакции при прасета, на които е давано девет пъти повече от препоръчителното ниво на прилагане във вода за пиене в продължение на 28 дни.

Телета: на телетата е даван апраксацин в млекозаместител ежедневно в продължение на пет дни, в дози до 120 mg/kg телесна маса. Не е наблюдавана токсична реакция.

Пилета: няма смъртност при пилета, получили единична перорална доза от 1000 mg/kg телесна маса. На пилета е давано до 5 пъти над препоръчителното ниво в продължение на 15 дни, без да се наблюдава неблагоприятна реакция.

Възможните неблагоприятни реакции могат да бъдат разпознати от следните симптоми: меки изпражнения, диария, повръщане (загуба на тегло, анорексия и други подобни), бъбречно увреждане и неблагоприятни реакции върху централната нервна система (намалена активност, загуба на рефлексии, конвулсии и др.).

Не превишавайте препоръчителните дози.

Основни несъвместимости:

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

15. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни с битови отпадъци или отпадни води.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

16. ДАТА НА ОДОБРЯВАНЕ НА ЕТИКЕТА

<ДД/ММ/ГГГГ>

Да се попълни на национално ниво.

17. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Вид и състав на първичната опаковка:

4-слойно саше от полиетилен терефталат (PET)/полиетилен/алуминиево фолио/йономер Surlyn[®], запечатано чрез нагриване и пресоване. Всяко саше съдържа 1×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 1,8 g. Сашетата са опаковани в картонени кутии, съдържащи 50 сашета.

4-слойно саше от полиетилен терефталат (PET)/полиетилен/алуминиево фолио/йономер Surlyn[®], запечатано чрез нагриване и пресоване. Всяко саше съдържа 2×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 3,6 g. Сашетата са опаковани в картонени кутии, съдържащи 50 сашета.

Бутилка от полиетилен с висока плътност с полипропиленова винтова капачка. Всяка бутилка съдържа 50×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 91 g.

Всеки ламиниран хартиен плик с твърдо дъно е херметично запечатан с горешо пресоване. Всеки плик съдържа 1000×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 1 812 g.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

18. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО
--

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

19. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“
--

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

20. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до {месец/година}

След разтваряне използвайте в рамките на 24 часа.

След отваряне използвай в рамките на 28 дни.

21. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА
--

Да се попълни на национално ниво.

22. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

(само)

ЛИСТОВКА:

(Търговско наименование на ветеринарномедицинския продукт)
Прах за прилагане във вода за пиене /мляко за прасета, телета, пилета и зайци

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба: Да се попълни на национално ниво.

Производител, отговорен за освобождаване на партидата: Да се попълни на национално ниво.

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Свободно избрано име>

552 000 IU/g прах за прилагане във вода за пиене /мляко за прасета, телета, пилета и зайци
Apramycin (sulfate)

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТА

1 g съдържа 552 000 IU апрамицин (като апрамицин сулфат)
Светлокафяв прах на гранули.

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Прасета (отбити прасенца):

Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Телета с неразвити предстомашия:

Лечение на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, и клинични огнища, дължащи се на *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип Дъблин (*Salmonella* Dublin), чувствителни към апрамицин. Лечението трябва да се основава на предварително потвърждение на причинилите патологичния процес серотипове *Salmonella* или поне на наличните епидемиологични данни, потвърждаващи наличието на този серотип.

Пилета:

Колибацилоза, причинена от *Escherichia coli*, чувствителна към апрамицин.

Зайци:

Лечение и метафилактика на бактериален ентерит, причинен от *Escherichia coli*, чувствителни към апрамицин.

Наличието на болестта в стадото трябва да бъде установена преди употребата на продукта.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при свръхчувствителност към апрамицин.

Да не се използва при телета с функциониращ търбух.

Да не се използва при животни, страдащи от бъбречни нарушения.

6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

Не са известни.

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Прасета (отбити прасенца), телета с неразвити предстомашия, пилета (бройлери) и зайци.

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Начин на приложение:

Да се прилага с водата за пиене. За да се избегне намаляването на активността, системите за пиене трябва да бъдат чисти и без ръжда.

При телета може да се прилага в мляко или млекозаместител.

Количества, които се прилагат:

Прасета:

Прилагайте 12 500 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващи на 22,5 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 7 последователни дни.

Телета:

Прилагайте 40 000 IU апраксицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 72 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 5 последователни дни.

Пилета:

Прилагайте 80 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 144 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 5 последователни дни.

Зайци:

Прилагайте 20 000 IU апрамицин сулфат на килограм телесна маса (съответстващо на 36 mg продукт/kg телесна маса), дневно в продължение на 5 последователни дни.

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Приемът на медикаментозна вода зависи от клиничното състояние на животните. За да се получи правилната доза, концентрацията на ветеринарномедицинския продукт трябва да бъде съответно коригирана.

За да се избегне предозиране, теглото на животните трябва да се определи възможно най-точно.

Медикаментозната вода трябва да бъде единственият източник на вода за пиене.

Медикаментозната вода трябва да се сменя на всеки 24 часа. Разтворите в мляко и възстановен млекозаместител на прах трябва да се приготвят непосредствено преди употреба.

Животните с остри или тежки клинични състояния, които не могат да пият, трябва да получат адекватно парентерално лечение.

Количеството продукт (mg), което трябва да бъде разтворено в 1 L вода или мляко, трябва да бъде установено съгласно следната формула:

$$\frac{\text{Доза (mg продукт на kg телесна маса на ден)} \times \text{средно телесна маса (kg) на животните, които трябва да бъдат лекувани}}{\text{Среден дневен прием на вода (L/животно)}} = \text{mg продукт на L вода за пиене/мляко}$$

10. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Карентни срокове:

Прасета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Телета:

Месо и вътрешни органи: 28 дни.

Пилета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора. Да не се прилага в рамките на 4 седмици от началото на яйценосния период.

Зайци:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената кутия след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

Срок на годност след първото отваряне на контейнера: използвайте незабавно. Срок на годност след разреждане във вода за пиене/млекозаместител в съответствие с инструкциите: 24 часа.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на тест за чувствителност на бактериите, изолирани от животното. Ако това е невъзможно, терапията трябва да се базира на местната (регионална или на ниво ферма) епидемиологична информация за чувствителността на целевите бактерии.

Когато във фермата се диагностицира *Salmonella* Dublin, трябва да се обмислят контролни мерки, включително текущо наблюдение на състоянието на болестта, ваксинации, биологична безопасност и контрол на движението. Трябва да се спазват националните програми за контрол, ако има такива.

Използването на ветеринарномедицинския продукт, отклоняващо се от инструкциите, дадени в Кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на бактериите, резистентни на апрамицин, и може да намали ефективността на лечението с аминогликозиди, поради възможността за кръстосана резистентност.

При използването на ветеринарномедицинският продукт трябва да се вземат предвид официалната, националната и регионалната антимикробни политики.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Хора с установена свръхчувствителност към апрамицин или към който и да е друг аминогликозид трябва да избягват контакт с продукта.

Този продукт може да причини дразнене или сенсibiliзация след контакт с кожата или очите, или при вдишване.

При приготвяне на медикаментозната вода/мляко избягвайте контакт с очите, кожата и лигавиците, както и вдишване на прах.

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, маска, очила и защитно облекло, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

След употреба на продукта измийте ръцете си.

В случай на контакт с очите, изплакнете засегнатия участък с обилно количество вода. В случай на контакт с кожата, измийте внимателно със сапун и вода. Ако дразненето продължава, потърсете съвет от лекар.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

В случай че след експозиция се появят симптоми като кожен обрив, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Подпухналите лице, устни и очи или затрудненото дишане са по-сериозни симптоми и изискват спешна медицинска помощ.

Бременност и лактация:

Прасета:

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност и лактация при свине майки. Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Говеда:

Не е предвидено прилагане по време на бременност или лактация.

Зайци:

Пероралните дози апрамицин, прилагани от 6-и до 18-и ден от бременността (включително дози под терапевтичните дози), показват доказателства за фетотоксични ефекти. Не се прилага по време на бременност.

Яйценосене:

Пилета:

Да не се използва при птици в периода на яйценосене и в рамките на 4 седмици преди началото на яйценосния период.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Аминогликозидите могат да имат негативно влияние върху бъбречната функция. Прилагането на аминогликозиди при животни, страдащи от бъбречно увреждане или в комбинация с субстанции, които също влияят на бъбречната функция, може да представлява риск от интоксикация.

Аминогликозидите могат да причинят нервно-мускулна блокада. Поради това се препоръчва да се вземе предвид този ефект при анестезиране на третиран животни.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Прасета: не са наблюдавани неблагоприятни реакции при прасета, на които е давано девет пъти повече от препоръчителното ниво на прилагане във вода за пиене в продължение на 28 дни.

Телета: на телетата е даван апрамицин в млекозаместител ежедневно в продължение на пет дни, в дози до 120 mg/kg телесна маса. Не е наблюдаван токсичен ефект.

Пилета: няма смъртност при пилета, получили единична перорална доза от 1000 mg/kg телесна маса. На пилета е давано до 5 пъти над препоръчителното ниво в продължение на 15 дни, без да се наблюдават неблагоприятни реакции.

Възможните неблагоприятни реакции могат да бъдат разпознати от следните симптоми: меки изпражнения, диария, повръщане (загуба на тегло, анорексия и други подобни), бъбречно увреждане и неблагоприятни реакции върху централната нервна система (намалена активност, загуба на рефлекс, конвулсии и др.).

Не превишавайте препоръчителните дози.

Основни несъвместимости:

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни с битови отпадъци или отпадни води.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

<ДД/ММ/ГГГГ>

Да се попълни на национално ниво.

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Вид и състав на първичната опаковка:

4-слойно саше от полиетилен терефталат (PET)/полиетилен/алуминиево фолио/йономер Surlyn[®], запечатано чрез нагриване и пресоване. Всяко саше съдържа 1×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 1,8 g. Сашетата са опаковани в картонени кутии, съдържащи 50 сашета.

4-слойно саше от полиетилен терефталат (PET)/полиетилен/алуминиево фолио/йономер Surlyn[®], запечатано чрез нагриване и пресоване. Всяко саше съдържа 2×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 3,6 g. Сашетата са опаковани в картонени кутии, съдържащи 50 сашета.

Бутилка от полиетилен с висока плътност с полипропиленова винтова капачка. Всяка бутилка съдържа 50×10^6 IU апрамицин сулфат и продукт с тегло 91 g.

Всеки ламиниран хартиен плик с твърдо дъно е херметично запечатан с горещо пресоване. Всеки плик съдържа 1000×10^6 IU апрамицин сулфат и и продукт с тегло 1 812 g.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.