

Příloha I

Seznam názvů, léková forma, síla veterinárních léčivých přípravků, druhy zvířat, cesty podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Dánsko	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramycini sulfas	Apramycin-sulfát 333 mg/ml ekvivalent apramycinu 230 mg/ml	Prášek pro podání vodě	Telata, prasata	Perorálně
Francie	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVABLE	Apramycini sulfas	1 g prášku obsahuje 1 g apramycinu (jako sulfát)	Prášek pro pitný roztok	Telata, prasata, králíci	Perorálně
Německo	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)	Apramycini sulfas	1 g prášku obsahuje 500 mg apramycinu ve formě apramycin-sulfátu v 2,2 ml, což je ekvivalentní 1 g prášku	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata (selata a běhouni)	Perorálně
Irsko	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycini sulfas	100% hm./hm.	Prášek pro perorální roztok	Telata, prasata, kur domácí	Perorálně

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Itálie	Eli Lilly Italia SpA Via A. Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino (Firenze) Itálie	Apralan Solubile polvere per soluzione orale per Suini, Polli da carne e Conigli	Apramycini sulfas	100 g prášku obsahuje 100 g apramycin- sulfátu	Prášek pro perorální roztok	Prasata, brojleři, králíci	Perorálně
Portugalsko	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	Apramycini sulfas	Apramycin-sulfát ekvivalentní aktivita 50 g apramycinu na jednu láhev. Apramycin sulfát ekvivalentní aktivita 1000 g apramycinu na jeden pytel.	Prášek pro perorální roztok	Telata, prasata, kur domácí	Perorálně
Španělsko	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramycini sulfas	Apramycin-sulfát ekvivalentní aktivita 50 g apramycinu na jednu láhev. Apramycin-sulfát ekvivalentní aktivita 1000 g apramycinu na jeden pytel.	Prášek pro perorální roztok	Skot, prasata, kur domácí, králíci	Perorálně
Nizozemsko	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramycini sulfas	100 %	Prášek pro perorální podání	Preruminující telata, prasata, brojleři	Perorálně

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Spojené království	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycini sulfas	Apramycin-sulfát ekvivalentní aktivitě 50 g apramycinu na jednu láhev. Apramycin-sulfát ekvivalentní aktivitě 1 g apramycinu na jeden sáček. Apramycin-sulfát ekvivalentní aktivitě 1000 g apramycinu na jeden pytel.	Prášek pro perorální roztok	Telata, prasata, kur domácí	Perorálně

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Girolan a souvisejícího názvu Apralan (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Girolan a související název Apralan je prášek, který se užívá v pitné vodě / mléku a jako léčivou látku obsahuje apramycin sulfát. Apramycin je širokospektré aminocyklitolové antibiotikum produkované kmenem *Streptomyces tenebrarius*. Apramycin působí v minimálních inhibičních koncentracích (MIC) baktericidně a je účinný proti gramnegativním a grampozitivním bakteriím a některým kmenům mykoplazmat.

Dne 24. června 2016 předložilo Španělsko v souladu s článkem 34 směrnice 2001/82/ES Evropské agentuře pro léčivé přípravky (agentuře) k přezkoumání věc týkající se přípravku Girolan a souvisejícího názvu Apralan. Předložení věci k přezkoumání vychází z obav týkajících se odlišných rozhodnutí na vnitrostátní úrovni, která přijaly členské státy EU a která vedla k rozdílům v informacích o přípravku např. z hlediska cílových druhů, indikací k použití, dávkování (dávky a délky podávání) a ochranných lhůt. Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) byl požádán, aby vydal k této věci své stanovisko a aby sjednotil informace o přípravku Girolan a související název Apralan (dále jen Girolan).

2. Diskuze týkající se dostupných údajů

Výbor CVMP uvedl, že v celém rozsahu informací o přípravku Girolan byla léčivá látka vyjádřena v „g účinnosti apramycinu“. To výbor nepovažoval za přijatelné, protože sílu léčivé látky je třeba vyjádřit v IU/g přípravku, jelikož stanovení se provádí mikrobiologickou metodou. Na základě údajů z historických šarží byla stanovena cílová síla 552 000 IU/g apramycinu a všechny zmínky o „g účinnosti apramycinu“ v informacích o přípravku byly nahrazeny odpovídajícími údaji v IU/g přípravku. Kromě toho byla v některých členských státech pro podávání přípravku Girolan schválena odměrka. To rovněž není považováno za přijatelné, protože za nejvhodnější z hlediska reprodukovatelnosti dávky je považováno dávkování podle hmotnosti přípravku, a proto byly všechny zmínky o odměrce z informací o přípravku vymazány. Dále po zohlednění poskytnutých údajů a v souladu s „Pokyny pro začátek doby použitelnosti konečné lékové formy (EMA/CVMP/453/01)¹“ byla doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném prodejním obalu, která byla 3 roky, zkrácena na 18 měsíců.

Prasata (odstavená selata)

Prasata byla schválena jako cílový druh u všech přípravků, kterých se týká tento postup přezkoumání, v navržené indikaci „léčba bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na apramycin“. Na podporu poskytl držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje včetně terénních studií.

Hodnoty MIC₉₀ apramycinu proti bakteriím *E. coli* z prasat byly ve velké panevropské studii vypočteny na 16 µg/ml. Tyto údaje se shodují s publikovanou literaturou. Pro divoký typ bakterií *E. coli* pocházejících z prasat byla navržena hraniční hodnota ≥ 32 µg/ml. Nedávné údaje týkající se klinických izolátů z různých evropských zemí ukázaly, že se podíl bakterií *E. coli* rezistentních na apramycin zvyšuje. Některé studie poukázaly na procentuální podíl rezistence 38% (údaje MIC) nebo i vyšší u diskové difúze (až 82,1%).

Pokud se týká terénních studií, bylo předloženo dvacet tři studií, ve kterých byl přípravek Girolan rozpustný prášek použit k léčbě kolibacilózy po odstavení. Tyto studie byly provedeny v Řecku, Itálii,

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

Španělsku, Spojeném království, USA a Kanadě. Studie analyzovaly účinek apramycinu v dávkách od 3,45 mg/kg živé hmotnosti/den do 75 mg/kg živé hmotnosti/den podaných v pitné vodě během 3, 5 nebo 7 po sobě následujících dnů. Apramycin prokázal svoji účinnost na základě změřeného zvýšení přírůstku hmotnosti, zlepšení efektivity krmení, snížení mortality a zmírnění závažnosti průjmu a klinických projevů. Denní podávání apramycinu v dávce 12 500 IU apramycinu na kg živé hmotnosti (odpovídající 22,5 mg přípravku/kg živé hmotnosti) v pitné vodě po dobu sedmi dnů se ukázalo jako účinná metoda kontroly kolibacilózy u selat po odstavení.

Je třeba uvést, že v některých členských státech byl přípravek Girolan schválen také k použití u prasat proti bakteriím rodu *Salmonella*, ovšem držitel rozhodnutí o registraci se rozhodl tuto indikaci zrušit, protože nelze doložit nic na její podporu. Výbor CVMP toto vyškrtnutí rodu *Salmonella* přijal.

Pokud se týká ochranné lhůty, údaje o depleci reziduí ukázaly, že apramycin se obecně po perorálním podání ze střeva špatně vstřebává, což je v souladu s informacemi dostupnými v publikované literatuře. Proto je navržená ochranná lhůta pro maso a vnitřnosti prasat nula dní považována za přijatelnou.

Dosud nepřežvívavá telata

Použití u telat bylo schváleno v Dánsku, Francii, Irsku, Nizozemsku, Portugalsku, Španělsku a Spojeném království. Na podporu navržené indikace „léčba bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* a klinických vzplanutí vyvolaných bakteriemi *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar Dublin citlivých na apramycin“ předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje včetně terénních studií.

Hodnoty MIC₉₀ apramycinu proti bakteriím *E. coli* z telat byly ve velké panevropské studii vypočteny na 16 µg/ml. Tyto údaje se shodují s informacemi dostupnými v publikované literatuře. Pro divoký typ bakterií *E. coli* pocházejících ze skotu byla navržena hraniční hodnota ≥ 32 µg/ml. Další údaje týkající se klinických izolátů z různých evropských zemí ukázaly, že podíl bakterií *E. coli* rezistentních na apramycin je až 12%.

I když jsou kmeny rodu *Salmonella* považovány obecně za citlivé na apramycin (MIC ≤ 16 µg/ml), je třeba uvést, že apramycinem mají být léčena pouze vzplanutí vyvolaná bakteriemi rodu *Salmonella* s klinickými projevy (v případě telat vyvolaná bakteriemi *Salmonella* Dublin). Dodatečné údaje předložené od roku 2014 ukazují, že bakterie *Salmonella* Dublin byly na apramycin většinou citlivé (96,5% izolátů citlivých na všechny antimikrobiální látky v panelu včetně apramycinu).

Bylo provedeno sedm hodnocení ve formě zaslepených studií v Řecku, Itálii, Španělsku a Spojeném království. Tyto studie zahrnovaly býčky staré přibližně jeden týden s přirozenou infekcí bakteriemi *E. coli* a/nebo *Salmonella* spp. Apramycin byl podáván v dávkách 0, 20 a 40 mg aktivity apramycinu na kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 5 po sobě následujících dnů. V každé studii podstupovala všechna telata nejméně první týden každodenní úplné klinické vyšetření. Apramycin podávaný perorálně telatům jednou denně po dobu pěti dnů v dávce 20 mg apramycinu/kg živé hmotnosti nebo 40 mg apramycinu/kg živé hmotnosti účinně snížil mortalitu. Přeživší telata v neléčené kontrolní skupině nenabrala během dvanáctidenního období na hmotnosti, zatímco přeživší telata v léčených skupinách vykazovala významné zvýšení denního hmotnostního přírůstku. Celkové klinické skóre ve skupině s apramycinem 40 mg/kg živé hmotnosti se zlepšilo rychleji než ve skupině s apramycinem 20 mg/kg živé hmotnosti, kde bylo zlepšení rychlejší než ve skupině s apramycinem 0 mg/kg živé hmotnosti. Všechny bakterie izolované z léčených i neléčených zvířat byly citlivé na apramycin 16 µg/ml nebo méně. Perorální podávání apramycinu v dávce 20 mg/kg nebo 40 mg/kg živé hmotnosti po dobu pěti po sobě následujících dnů prokázalo účinnost v léčbě kolibacilózy a salmonelózy mladých telat v terénních podmínkách.

Pokud se týká bakterií rodu *Salmonella*, byla provedena série dvaceti sedmi dalších experimentů u telat, a to 15 terapeutických a 12 profylaktických. Tyto studie zahrnovaly telata stará jeden až tři dny experimentálně infikovaná bakteriemi buď *Salmonella* Dublin, nebo *Salmonella typhimurium*, což jsou nejčastější sérovary *Salmonella* spp. u skotu. Použito bylo dávkování apramycinu báze nebo apramycinu sulfátu 0, 5,5, 11, 22 a/nebo 44 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 nebo 10 po sobě následujících dnů. Hlavním kritériem účinnosti byla mortalita. Výsledky získané z těchto studií ukázaly, že v léčbě i prevenci experimentální salmonelózy u telat vykazují apramycin sulfát a apramycin báze stejnou účinnost. Léčba vedla k téměř lineární závislosti odpovědi na dávce z hlediska procentuálního přežití při dávkách apramycinu až 22 mg/kg živé hmotnosti. Bylo prokázáno, že 22 až 44 mg apramycinu na kg živé hmotnosti během 5–10 po sobě následujících dnů vedlo k účinné léčbě experimentální salmonelózy u telat.

Výbor CVMP usoudil, že podávání antimikrobiálních látek u infekce bakteriemi rodu *Salmonella* by zvýšilo selekční tlak a mohlo by podpořit šíření antimikrobiální rezistence. I sérovary, na které je hostitel adaptován (např. *Salmonella* Dublin), můžou vyvolat onemocnění u člověka (Evangelopoulou a kol., 2014²; Singh, 2013³), proto by mělo podávání antimikrobiálních látek u zvířat chovaných pro produkci potravin zohledňovat zoonotickou roli bakterií rodu *Salmonella* a důsledky pro zdraví veřejnosti (EFSA a ECDC, 2016⁴). I když je známo, že bakterie *Salmonella* Dublin běžně salmonelózu u člověka nevyvolávají, infekce může být závažná.

Nedávné publikace v odborné literatuře ovšem ukazují, že se onemocnění u skotu v Evropě vyskytuje, např. v Irsku (O'Leary, 2014⁵) a ve Spojeném království (Henderson a Mason, 2017⁶). Apramycin prokázal účinnost v léčbě infekcí bakteriemi rodu *Salmonella* u telat, kde jeho podávání snížilo mortalitu, a jeho použití může být proto odůvodněné z hlediska dobrých životních podmínek zvířat. Navíc je použití apramycinu považováno za vhodnější než případné použití kritičtějších antimikrobiálních látek, jako jsou fluorochinolony. Proto výbor CVMP usoudil, že u přípravku Girolan je odůvodněné ponechat indikaci infekce bakteriemi *Salmonella* Dublin. Z tohoto pohledu považoval za nezbytné přidat do bodu 4.5 souhrnu údajů o přípravku „Zvláštní opatření pro použití u zvířat“ následující větu: „Na farmě, kde je stanovena diagnóza infekce bakteriemi *Salmonella* Dublin, je třeba zvážit kontrolní opatření včetně pokračujícího monitorování stavu onemocnění, vakcinace, biologické bezpečnosti a kontroly pohybu. Tam, kde jsou k dispozici, je třeba dodržovat vnitrostátní programy tlumení.“

Odsouhlasená sjednocená dávka u obou indikací byla 40 000 IU apramycinu na kg živé hmotnosti (což odpovídá 72 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně po dobu 5 po sobě následujících dnů.

Pokud se týká ochranné lhůty, ze všech předložených studií deplece reziduí byla pouze jedna považována za vhodnou pro statistickou analýzu. Dávkování, cesta a četnost podání jsou stejné, jak jsou navrženy v informacích o přípravku. Na základě této studie byla pro maso a vnitřnosti telat stanovena ochranná lhůta 28 dnů, což podporují i další předložené reference.

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

Kuřata

Použití u kuřat bylo schváleno v Irsku, Itálii, Nizozemsku, Portugalsku, Španělsku a Spojeném království. Navrženou indikací byla „léčba kolibacilózy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* a nezoootickými bakteriemi rodu *Salmonella* (*Salmonella Pullorum* a *Salmonella Gallinarum*) citlivými na apramycin“. Na podporu této indikace poskytl držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti in vitro a klinické údaje včetně terénních studií.

V různých evropských monitorovacích programech byly izoláty *E. coli* z kuřat citlivé na apramycin. Hodnota MIC₉₀ byla 8 µg/ml nebo nižší. Výbor CVMP uvedl, že údaje týkající se klinických izolátů z různých evropských zemí ukázaly, že podíl bakterií *E. coli* rezistentních na apramycin je nižší než 10%.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil na podporu účinnosti v indikaci proti bakteriím *E. coli* dvanáct terénních studií. Byly provedeny v Řecku, Itálii a Jordánsku a zahrnovaly 27–29 dní staré brojlerů z komerčních farem s přirozenou infekcí bakteriemi *E. coli*. Ve všech studiích byla zvířata před zahájením léčby vyšetřena za účelem potvrzení diagnózy. Kdykoliv to bylo možné, bylo provedeno vyšetření citlivosti a sérotypizace izolovaných bakterií. Získané výsledky ukázaly statisticky významný rozdíl v mortalitě mezi všemi skupinami léčenými apramycinem a kontrolními skupinami bez medikace. Byla pozorována jasná závislost odpovědi na dávce z hlediska mortality.

V tomto ohledu je třeba uvést, že kolibacilóza u kuřat je v podstatě systémová infekce postihující různé orgány a že její hlavní vstupní branou je respirační trakt. I když je respirační trakt považován za významnou vstupní bránu, očekává se, že antimikrobiální látky působí v místě infekce. V tomto smyslu je třeba vzít v úvahu, že účinnost přípravku podpořily různé studie, ve kterých byl veterinární léčivý přípravek podáván v léčbě a nikoliv preventivně. V těchto studiích byla zvířata před zahájením léčby vyšetřena za účelem potvrzení diagnózy, a to bakteriologicky a na přítomnost lézí v různých orgánech. Léčba snížila mortalitu a mrtvá těla nevykazovala přítomnost lézí. Závěrem lze prohlásit, že předložená dokumentace podporuje terapeutické podávání přípravku Girolan u kolibacilózy u kuřat.

Pokud se týká indikace u infekce bakteriemi rodu *Salmonella*, byly předloženy údaje z nedávné doby, které ukazují dobrou citlivost *Salmonella* spp. na apramycin, ovšem jediné údaje týkající se bakterií *Salmonella Gallinarum* pocházely z Nigérie (Agbaje a kol., 2010⁷) a z Koreje (Kang a kol., 2010⁸) a epidemiologická situace v Evropě může být odlišná. Pro bakterie *Salmonella Pullorum* nebyly předloženy žádné údaje. O citlivosti izolátů *Salmonella Gallinarum* nebo *Salmonella Pullorum* nejsou z klinických případů v Evropě z nedávné doby dostupné žádné údaje, protože salmonelóza vyvolaná těmito sérovary nebyla v Evropě od roku 2007 zachycena.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil jednu terénní studii zahrnující kuřata uměle infikovaná bakteriemi *Salmonella Pullorum*. Cílem bylo vyhodnotit účinnost apramycinu sulfátu podávaného při léčbě těchto infekcí v pitné vodě po dobu pěti po sobě následujících dnů v dávkových hladinách 75, 150 a 225 mg/litr. Ze studie lze dojít k závěru, že infekce vyvolané bakteriemi *Salmonella Pullorum* lze apramycinem kontrolovat. Ani zde nebyly předloženy žádné údaje o bakteriích *Salmonella Gallinarum* a vzhledem k tomu není tato indikace dále zvažována.

Bakterie rodu *Salmonella* jsou jedněmi z nejčastějších mikroorganismů, které vyvolávají vzplanutí a případy potravinové zoonózy u lidí v Evropě (EFSA a ECDC, 2016⁴). Evropské programy tlumení salmonel u drůbeže se zaměřují na bakterie *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Hadar*, *Salmonella Virchow* a *Salmonella Infantis* jako na pět nejčastějších sérovarů

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

u salmonelóz u lidí (Směrnice (ES) č. 2160/2003⁹). Jedná se o pět sérovarů, které jsou v rámci vnitrostátních programů tlumení zavedených u drůbeže v Evropě známé jako zoonotické. Podle směrnice (ES) 1177/2006¹⁰ se nemají antimikrobiální látky v rámci vnitrostátních programů tlumení bakterií rodu *Salmonella* používat z důvodu rizik pro zdraví veřejnosti spojených s vytvářením, selekcí a šířením rezistence. Nicméně onemocnění vyvolané bakteriemi *Salmonella Pullorum* je považováno za výjimečnou okolnost, která by vyžadovala léčbu (nebo porážku) klinicky postižených hejn. To je uvedeno ve směrnici (ES) č. 2160/2003⁹ a založeno na stanovisku úřadu EFSA (2004)¹¹.

Stejný dokument úřadu EFSA ovšem také uvádí, že:

- Jakékoliv použití antimikrobiálních látek u drůbeže zvýší riziko vzniku a šíření rezistence zoonotických bakterií, jako je *Salmonella* spp.
- Obecně z pohledu bezpečnosti potravin / zdraví veřejnosti má použití antimikrobiálních látek ke kontrole bakterií *Salmonella* spp. u drůbeže malé opodstatnění. Při jakémkoliv použití při výjimečných okolnostech z důvodu zdraví a dobrých životních podmínek zvířat je nutno zohlednit důsledky pro zdraví veřejnosti.
- Použití antimikrobiálních látek není při kontrole *Salmonella* spp. nikdy plně účinné, protože nelze eliminovat všechny mikroorganismy z infikovaného hejna.
- Pokud jsou antimikrobiální látky používány v chovných hejnech nebo u jejich přímých potomků, hrozí riziko diseminace jakýchkoli vyselektovaných rezistentních bakterií na více hejn kontaminací násadových vajec a prostředí lhně.
- Nebyly zjištěny žádné konkrétní výhody použití antimikrobiálních látek u hejn chovaných pro maso. Antimikrobiální léčba ptáků chovaných pro maso zvyšuje riziko kontaminace mrtvých těl rezistentními bakteriemi *Salmonella* spp. a *Campylobacter* spp. a také rezistentními komenzálními bakteriemi, které mohou rovněž přenášet geny rezistence na jiné bakterie.
- Pokud je antimikrobiální rezistence již přítomná, vyvinula se nebo byla získána, použití antimikrobiálních látek v léčbě klinicky infikovaných hejn, v prevenci infekce bakteriemi rodu *Salmonella* nebo v léčbě infikovaných hejn bez klinických projevů posílí selekci a šíření rezistentních bakteriálních kmenů celou výrobní pyramidou.

Kromě toho směrnice (EU) č. 2016/429 („právní rámec pro zdraví zvířat“)¹², která stanoví pravidla pro prevenci a kontrolu chorob zvířat přenosných na zvířata nebo lidi, v článku 46 uvádí, že členské státy mohou přijmout opatření týkající se používání veterinárních léčivých přípravků v případě nálezů uvedených na seznamu s cílem zajistit účinnější prevenci nebo tlumení těchto nálezů, jsou-li tato opatření vhodná nebo nezbytná. Tato opatření mohou např. zahrnovat zákaz nebo omezení používání veterinárních léčivých přípravků. V této směrnici jsou na seznamu uvedeny zoonotické bakterie rodu *Salmonella*. Navíc v tomto smyslu přijme Evropská komise v souladu s článkem 264 akty v přenesené pravomoci týkající se změn uvedeného seznamu. Onemocnění bude zařazeno do seznamu, pokud bylo hodnoceno v souladu s článkem 7. V tomto smyslu byla v nedávném vědeckém stanovisku úřadu EFSA

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

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

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

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

(z června 2017)¹³ podle kritérií právního rámce pro zdraví zvířat hodnocena infekce bakteriemi rodu *Salmonella* u drůbeže (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* a *Salmonella arizonae*). Podle provedeného hodnocení lze bakterie rodu *Salmonella* považovat za rod, který má být uveden v seznamu pro unijní intervenci, jak je stanoveno v čl. 5 odst. 3 právního rámce pro zdraví zvířat. Hlavní živočišné druhy, které mají být na seznamu uvedeny, jsou všechny druhy domácí drůbeže a volně žijící druhy převážně řádů *Anseriformes* a *Galliformes*. Ve zprávě je uvedeno, že v rozvinutých zemích jsou antimikrobiální látky u komerčních hejn používány k léčbě infekce bakteriemi *Salmonella Pullorum* a *Salmonella Gallinarum* jen vzácně, protože nevedou k eliminaci infekce z hejna, a namísto toho se používají jiná kontrolní opatření, jako je vysoká míra biologické bezpečnosti, omezení pohybu a omezení populace.

Proto došel výbor CHMP k závěru, že indikace k léčbě infekce bakteriemi rodu *Salmonella* u drůbeže není opodstatněná a má být z informací o přípravku pro přípravek Girolan vyškrtuta.

Pokud se týká ochranné lhůty u masa a vnitřností kuřat, předložil držitel rozhodnutí o registraci řadu studií deplece reziduí. Všechny studie byly provedeny s maximální dávkou uvedenou v informacích o přípravku. Po zohlednění dostupných informací je navržena ochranná lhůta nula dní pro maso a vnitřnosti kuřat považována za přijatelnou.

Králíci

Použití u králíků bylo dříve schváleno ve Francii, Itálii a Španělsku. Na podporu navrhované indikace „léčba a metafylaxe bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na apramycin“ předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje včetně terénních studií.

Omezené údaje o MIC ukazují hodnotu MIC₉₀ apramycinu 3,5 µg/ml u izolátů *E. coli* králíčího původu a podíl rezistentních kmenů <20%.

Byla předložena nedávno provedená základní klinická terénní studie. Studie byla provedena podle zásad správné klinické praxe. V této zaslepené randomizované studii byl přípravek Girolan podáván v dávce 20 000 IU apramycinu na kg živé hmotnosti (odpovídající 36 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně po dobu 5 po sobě následujících dnů porovnáván s referenčním přípravkem obsahujícím colistin v dávce 100 000 IU colistinu/kg živé hmotnosti/den podávaným v kontrolní skupině. Přítomnost bakterií *E. coli* byla prokázána předchozími bakteriologickými nebo klinickými výsledky a byla potvrzena ve vzorcích odebraných králíkům usmrčeným nebo nalezeným mrtvým po zařazení. Terapeutické období bylo zahájeno dva týdny po odstavení, kdy byly jasně stanoveny projevy kolibacilózy. Po zahájení medikace stoupala kumulativní mortalita podobně, přičemž výsledky ve skupině s apramycinem nebyly horší než ve skupině s colistinem. Výbor CVMP proto dospěl k závěru, že navrhovaná indikace je opodstatněná.

Pokud se týká ochranné lhůty, údaje o depleci reziduí ukázaly, že apramycin se obecně při perorálním podávání v dávkování navrženém v informacích o přípravku ze střeva špatně vstřebává. Proto je navržena ochranná lhůta pro maso a vnitřnosti králíků nula dní považována za přijatelnou.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Toto hodnocení poměru přínosů a rizik se provádí v souvislosti s článkem 34 směrnice 2001/82/ES a jeho cílem v rámci současného postupu je dosáhnout sjednocení podmínek pro registraci přípravku

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](#)

veterinárního léčivého přípravku Girolan v rámci EU. Předložení věci k přezkoumání vede k úplnému sjednocení informací o přípravku. Toto hodnocení se zaměřuje na otázky týkající se sjednocení, které mohou změnit poměr přínosů a rizik.

Přípravek Girolan je prášek, který se užívá v pitné vodě / mléku a jako léčivou látku obsahuje apramycin sulfát. Apramycin je širokospektré aminocyklitolové antibiotikum produkované kmenem *Streptomyces tenebrarius*. Apramycin působí v minimálních inhibičních koncentracích baktericidně a je účinný proti gramnegativním a grampozitivním bakteriím a některým kmenům mykoplazmat.

Vyhodnocení přínosů

Následující indikace přípravku Girolan a souvisejících názvů lze na základě poskytnutých údajů podpořit:

Prasata (odstavená selata):

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na apramycin.

Dosud nepřežvívající telata:

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* a klinických vzplanutí vyvolaných bakteriemi *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovaru Dublin (*Salmonella* Dublin) citlivými na apramycin.

Kuřata:

Léčba kolibacilózy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na apramycin.

Králíci:

Léčba a metafylaxe bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na apramycin.

Prasata (odstavená selata)

Na podporu indikace v léčbě bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *E. coli* poskytl držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje včetně terénních studií.

U evropských izolátů *E. coli* byla prokázána hodnota MIC₉₀ apramycinu 16 µg/ml s hraniční hodnotou pro divoký typ ≥32 µg/ml. Poskytnuté údaje také ukázaly, že rezistence na apramycin se u izolátů *E. coli* získaných z prasat zvyšuje, a proto bylo do indikace přidáno znění „citlivými na apramycin“.

Poskytnuté klinické údaje prokázaly, že přípravek Girolan je účinný v léčbě bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *E. coli* při podávání v dávce 12 500 IU apramycinu na kg živé hmotnosti (odpovídající 22,5 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně po dobu 7 po sobě následujících dnů.

Dosud nepřežvívající telata

Na podporu indikace k léčbě bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *E. coli* a klinických vzplanutí vyvolaných bakteriemi *Salmonella* Dublin předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje včetně terénních studií.

U evropských izolátů *E. coli* byla prokázána hodnota MIC₉₀ apramycinu 16 µg/ml s hraniční hodnotou pro divoký typ ≥32 µg/ml. Předložené údaje také ukázaly, že rezistence na apramycin není u izolátů *E. coli* pocházejících ze skotu velmi častá. Kmeny rodu *Salmonella* byly považovány za obecně citlivé na apramycin (MIC ≤16 µg/ml) a rezistenci na apramycin vykazovalo <5% kmenů *Salmonella* Dublin.

Poskytnuté klinické údaje prokázaly, že přípravek Girolan je účinný v léčbě bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *E. coli* a klinických vzplanutí vyvolaných bakteriemi *Salmonella* Dublin při podávání v dávce 40 000 IU apramycinu na kilogram živé hmotnosti (odpovídající 72 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně po dobu 5 po sobě následujících dnů.

Kuřata

Na podporu indikace k léčbě kolibacilózy předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje včetně terénních studií.

U evropských izolátů *E. coli* byla prokázána hodnota MIC₉₀ apramycinu 8 µg/ml nebo méně a podíl rezistence bakterií *E. coli* pocházejících z kuřat na apramycin byl pod 10%.

Poskytnuté klinické údaje prokázaly, že přípravek Girolan je účinný v léčbě kolibacilózy při podávání v dávce 80 000 IU apramycinu na kilogram živé hmotnosti (odpovídající 144 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně po dobu 5 po sobě následujících dnů.

Pokud se týká použití přípravku Girolan proti bakteriím rodu *Salmonella*, byl názor takový, že v souladu se směrnicí (ES) č. 1177/2006¹⁰, nemají být antimikrobiální látky ke kontrole a léčbě infekcí bakteriemi rodu *Salmonella* u drůbeže s výjimkou výjimečných okolností používány. Kromě toho směrnice (EU) č. 2016/429 („právní rámec pro zdraví zvířat“)¹² uvádí, že členské státy mohou přijmout opatření týkající se použití veterinárních léčivých přípravků pro onemocnění uvedená na seznamu, aby zajistily nejúčinnější prevenci nebo kontrolu těchto onemocnění. Navíc přijme Evropská komise akty v přenesené pravomoci týkající se změn uvedeného seznamu. Onemocnění bude zařazeno do seznamu, pokud bylo hodnoceno v souladu s článkem 7. V tomto smyslu byla ve vědeckém stanovisku (2017) úřadu EFSA¹³ infekce bakteriemi rodu *Salmonella* u drůbeže (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* a *Salmonella arizonae*) hodnocena podle kritérií právního rámce pro zdraví zvířat. Podle provedeného hodnocení lze bakterie rodu *Salmonella* považovat za rod, který má být uveden v seznamu pro unijní intervenci, jak je stanoveno v čl. 5 odst. 3 právního rámce pro zdraví zvířat. Hlavní živočišné druhy, které mají být na seznamu uvedeny, jsou všechny druhy domácí drůbeže a volně žijící druhy převážně řádů *Anseriformes* a *Galliformes*. Ve zprávě je uvedeno, že v rozvinutých zemích jsou antimikrobiální látky u komerčních hejn používány k léčbě infekce bakteriemi *Salmonella Pullorum* a *Salmonella Gallinarum* jen vzácně, protože nevedou k eliminaci infekce z hejna, a namísto toho se používají jiná kontrolní opatření, jako je vysoká míra biologické bezpečnosti, omezení pohybu a depopulace. Proto byla tato indikace odstraněna.

Králíci

Na podporu indikace v léčbě a metafylaxi bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *E. coli* předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje včetně terénních studií.

Omezené údaje o MIC ukazují hodnotu MIC₉₀ apramycinu 3,5 µg/ml u izolátů *E. coli* králíčího původu a podíl rezistentních kmenů <20 %.

Poskytnuté klinické údaje prokázaly, že přípravek Girolan je účinný v léčbě a metafylaxi bakteriální enteritidy vyvolané bakteriemi *Escherichia coli* při podávání v dávce 20 000 IU apramycinu na kilogram živé hmotnosti (odpovídající 36 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně po dobu 5 po sobě následujících dnů.

Hodnocení rizik

S ohledem na kvalitu byla pro léčivý přípravek na základě údajů z historických šarží stanovena cílová síla 552 000 IU/g apramycinu. Z informací o přípravku byly odstraněny všechny zmínky o „g účinnosti apramycinu“ nebo odměrkách. Kromě toho byla doba použitelnosti zkrácena na 18 měsíců.

Vzhledem k tomu, že režimy dávkování doporučené výborem CVMP nebyly navýšeny a indikace nebyly rozšířeny s ohledem na indikace, které byly schváleny ve většině souhrnů údajů o přípravku, posouzení bezpečnosti cílových druhů zvířat a bezpečnosti uživatelů neodhalilo nové potíže. Sjednocená upozornění a opatření navržená v informacích o přípravku byla považována za dostatečná k zajištění bezpečnosti uživatelů výrobku.

Bylo zpřístupněno několik studií deplece reziduí u různých cílových druhů, které se lišily ve spolehlivosti údajů, plánu studie a následně i ve svých výsledcích. Sjednocení ochranných lhůt vycházelo ze studií s lepším provedením a největší spolehlivostí.

Možné riziko pro životní prostředí nebylo v rámci tohoto postupu zohledňováno. Jelikož však režimy dávkování a indikace nebyly rozšířeny, nedochází k žádnému zvýšení expozice životního prostředí léčivé látky.

Rizika spojená s používáním přípravku Girolan jsou riziky obecně přisuzovanými antimikrobiálními látkám používaným u zvířat určených k produkci potravin, tj. rozvoj antimikrobiální rezistence u cílových bakterií, rozšiřování rezistentních bakterií / faktorů rezistence atd.

Přestože tato rizika nebyla jednoznačně posouzena, je možnost ovlivnění lidského zdraví prostřednictvím zkřížené rezistence na gentamycin a další látky ze skupiny aminoglykosidů reálná. Lidské a zvířecí bakterie sdílejí stejné determinanty rezistence. Rezistence může být bezprostředním problémem kvůli vlivu na zoonotické patogeny, jako jsou bakterie rodu *Campylobacter* a *Enterococcus*, nebo může být přenášena horizontálně na lidské patogeny prostřednictvím mobilních genetických prvků. Aminoglykosidy uvádí organizace WHO (2017)¹⁴ na seznamu látek kriticky důležitých pro léčbu určitých zoonotických infekcí u lidí (jako jsou infekce bakteriemi rodu *Enterococcus*).

Opatření k řízení nebo zmírňování rizik

Potenciální riziko rozvoje rezistence, která by mohla mít vliv na účinnost přípravku a celkové zdraví lidí a zvířat, je omezeno pomocí:

- omezení indikací na indikace, které jsou dostatečně doloženy údaji o účinnosti,
- sjednocené informace o přípravku pro přípravek Girolan obsahují informace nezbytné k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Přípravek Girolan a související název Apralan prokázal účinnost v indikacích u prasat (odstavených selat), dosud nepřezvýchavých telat, kuřat (brojlerů) a králíků, jak je uvedeno výše.

Rizika pro uživatele byla vyhodnocena jako nízká a do informací o přípravku jsou zahrnuty odpovídající informace nutné pro zajištění bezpečnosti uživatele.

S ohledem na zajištění bezpečnosti spotřebitele byly stanoveny uspokojivé ochranné lhůty.

Na základě posouzení zdůvodnění postupu a údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci výbor CVMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku zůstává příznivý za předpokladu provedení doporučených změn v informacích o přípravku.

4. Postup přezkoumání

Po vyjádření stanoviska výboru CVMP k tomuto postupu přezkoumání ze dne 5. října 2017 požádali držitelé rozhodnutí o registraci o přezkoumání stanoviska výboru CVMP.

Důvody držitelů rozhodnutí o registraci k přezkoumání byly předloženy dne 18. prosince 2017.

Opětovné přezkoumání se týkalo doby použitelnosti přípravku v neporušeném obalu, která byla zkrácena ze 3 let na 18 měsíců. V podrobných důvodech pro přezkoumání držitel rozhodnutí o registraci žádal o dobu použitelnosti 24 měsíců na základě údajů o stabilitě, které poskytl během předložení věci k přezkoumání.

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

Byly předloženy údaje pokrývající 36 měsíců pro 3 šarže konečného přípravku zabaleného v konečném balení (lahvích, pytlích a sáčcích dvou různých velikostí). Předložené údaje tedy zahrnují dostatečný počet šarží od každého typu balení a pokrývají celou délku navrhované doby použitelnosti. Časové body testování nejsou u těchto šarží vždy v souladu se současnými standardy, ale ve všech případech byly údaje poskytnuty nejméně pro 5 časových bodů v průběhu studie stability, a je proto možné využít trendy vyplývající z těchto údajů. Výsledky testů jsou uvedeny v % cílové hodnoty 552 000 IU/g. Výsledky ukazují, že konečný přípravek je stabilní po dobu 36 měsíců bez významné změny obsahu léčivé látky. To také podporuje statistická analýza, kterou předložil držitel rozhodnutí o registraci a která prokazuje, že v průběhu času se výsledky testu nemění. U těchto studií stability ovšem nejsou uvedeny podmínky skladování, a proto není jasné, zda byly studie provedeny při 25 °C / 60% relativní vlhkosti v souladu s požadavky „Doporučení pro testování stability stávajících léčivých látek a souvisejících konečných přípravků (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)“¹⁵. Bod 6.4 odsouhlaseného souhrnu údajů o přípravku pro daný přípravek uvádí, že u přípravku nejsou vyžadována žádná specifická opatření při skladování. Tato absence opatření při skladování přípravku vychází z historických údajů a byla již schválena jednotlivými členskými státy před předložením věci k přezkoumání. Během postupu přezkoumání nebyly předloženy žádné urychlené údaje. Vzhledem k tomu, že není jasné, zda byly údaje o stabilitě získány za kontrolovaných podmínek či nikoliv, vzhledem k absenci významné změny obsahu léčivé látky a skutečnosti, že doba použitelnosti přípravku byla historicky 3 roky, jsou údaje považovány za dostatečné na podporu 2leté doby použitelnosti konečného přípravku, jak navrhl držitel rozhodnutí o registraci.

Celkové závěry výboru CVMP po přezkoumání

Po přezkoumání relevantních informací předložených během původního postupu posouzení a podrobných důvodů pro přezkoumání, které předložil držitel rozhodnutí o registraci, došel výbor k závěru, že předchozí stanovisko výboru CVMP má být změněno následujícím způsobem:

Bod 6.3 souhrnu údajů o přípravku

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po rozředění v pitné vodě / náhražce mléka podle návodu: 24 hodin.

U balení po jednotlivých dávkách (sáčků):

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte okamžitě.

U balení po více dávkách (lahví a pytlů):

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dnů.

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP usoudil, že předmětem předložené záležitosti k přezkoumání bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci navržené držitelem rozhodnutí o registraci a celkově posoudil všechny předložené údaje,

výbor CVMP doporučil změnu registrací pro přípravek Girolan a související název Apralan uvedené v příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

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

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

PŘÍLOHA 1
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

(Smyslený název veterinárního léčivého přípravku)

Prášek pro podání v pitné vodě / mléce pro prasata, telata, kura domácího a králíky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g obsahuje:

Léčivá látka:

Apramycinum552 000 IU* (ut apramycini sulfas)

* IU – mezinárodní jednotky

Pomocné látky:

Nejsou.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro podání v pitné vodě / mléce.

Světle až středně hnědý zrnitý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílový druh zvířat

Prasata (odstavená selata), preruminující telata, brojleři kura domácího a králíci.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata (odstavená selata):

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Preruminující telata:

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* a klinických salmonelóz vyvolaných *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar Dublin (*Salmonella* Dublin) citlivých k apramycinu. Léčba musí být podložena předchozím potvrzením přítomnosti sérovarů *Salmonella* nebo alespoň dostupnými epidemiologickými daty, potvrzujícími přítomnost tohoto sérovaru.

Brojleři kura domácího:

Léčba kolibacilózy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Králíci:

Léčba a metafylaxe bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Před použitím přípravku je nutno stanovit přítomnost choroby v chovu.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případě precitlivělosti na apramycin.

Nepoužívat u telat s funkčním bachorem.

Nepoužívat u zvířat trpících poruchami ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Nejsou.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Použití veterinárního léčivého přípravku musí být založeno na výsledcích testování citlivosti bakterií izolovaných ze zvířete. Pokud to není možné, terapie by měla být na základě místních epidemiologických informací (regionálních, na úrovni farmy) o citlivosti cílových bakterií.

Pokud je na farmě stanovena diagnóza *Salmonella* Dublin, je třeba zvážit zavedení kontrolních opatření včetně průběžného monitorování stavu choroby, vakcinace, kontrol biologické bezpečnosti a přesunů. Je třeba dodržovat národní kontrolní programy, pokud existují.

Použití veterinárního léčivého přípravku odlišně od pokynů v souhrnu údajů o přípravku může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k apramycinu a může snížit účinnost léčby aminoglykosidy vzhledem k potenciální zkřížené rezistenci.

Při použití veterinárního léčivého přípravku je třeba zohledňovat oficiální, národní a regionální antibiotické politiky.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou seználostí na apramycin nebo jakýkoli jiný aminoglykosid by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Tento přípravek může způsobovat podráždění a senzibilizaci po kontaktu s kůží či očima nebo po vdechnutí.

Při přípravě medikované vody/mléka zabraňte kontaktu s očima, kůží a sliznicemi a nevdechujte prach.

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z rukavic, masky, brýlí a ochranného oděvu.

Po použití si umyjte ruce.

V případě kontaktu s očima vymyjte postiženou oblast velkým množstvím vody. V případě kontaktu s kůží důkladně umyjte vodou a mýdlem. Pokud podráždění přetrvává, vyhledejte lékařskou pomoc.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Pokud se po přímém kontaktu s přípravkem objeví příznaky, jako například kožní vyrážka, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři. Otok obličeje, rtů či očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžitou lékařskou péči.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Žádné nejsou známy.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Prasata:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace u prasnic. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Skot:

Přípravek není určen k použití v průběhu březosti nebo laktace.

Králíci:

Perorální dávky apramycinu podávané od 6. do 18. dne březosti (včetně dávek nižších než jsou terapeutické) vykazovaly fetotoxické účinky. Nepoužívat během březosti.

Kur domácí:

Nepoužívat u nosnic a během 4 týdnů před počátkem snášky.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Aminoglykosidy mají negativní vliv na funkci ledvin. Podávání aminoglykosidů zvířatům s poškozením ledvin nebo v kombinaci s látkami, které mají také dopad na funkci ledvin, proto může představovat riziko intoxikace.

Aminoglykosidy mohou způsobovat neuromuskulární blokádu. Proto se doporučuje tento účinek brát v úvahu při anestézii zvířat.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Cesta podání:

Podává se v pitné vodě. Napájecí systémy musí být čisté a nezkorodované, aby nedošlo ke snížení aktivity. Telatům lze přípravek podávat v mléce nebo v náhražce mléka.

Podávané množství:

Prasata (odstavená selata):

Podávejte 12 500 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 22,5 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 7 po sobě následujících dní.

Preruminující telata:

Podávejte 40 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 72 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

Brojleři kura domácího:

Podávejte 80 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 144 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

Králíci:

Podávejte 20 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 36 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. K zajištění správného dávkování by se měla příslušným způsobem nastavit koncentrace veterinárního léčivého přípravku v podávané pitné vodě.

Hmotnost zvířat je třeba určit co nejpřesněji, aby nedošlo k poddávkování.

Medikovaná voda má být jediným pitným zdrojem. Medikovanou vodu je třeba obnovovat každých 24 hodin. Roztoky v mléce a v rekonstituované náhražce mléka je třeba připravovat bezprostředně před použitím.

Zvířatům v akutním nebo závažném stavu, která nemohou pít, je třeba podávat adekvátní parenterální léčbu.

Množství přípravku (mg), které má být přidáno do 1 l vody nebo mléka, je třeba spočítat podle následujícího vzorce.

$$\frac{\text{Dávka (mg přípravku na kg živé hmotnosti za den)} \times \text{průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrný denní příjem vody (l/zvíře)}} = \text{mg přípravku na litr pitné vody/mléka}$$

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Prasata: Prasatům byl podáván až devítinásobek doporučené dávky v pitné vodě po dobu 28 dní bez jakéhokoli nežádoucího účinku.

Telata: Telatům byl apramycin podáván v náhražce mléka denně po dobu pěti dní v dávkách až 120 mg/kg živé hmotnosti. Nedošlo k žádným toxickým účinkům.

Kur domácí: Po podání jedné perorální dávky 1 000 mg/kg živé hmotnosti nedošlo u kuřat k žádné mortalitě. Kuřatům byl podáván až 5násobek doporučené dávky po dobu 15 dní bez jakéhokoli nežádoucího účinku.

Možné intoxikace lze rozpoznat podle následujících symptomů: měkká stolice, průjem, zvracení (úbytek hmotnosti, anorexie a podobně), poškození ledvin a účinky na centrální nervový systém (snížená aktivita, ztráta reflexů, konvulze atd.).
Nepřekračujte doporučenou dávku.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Telata:

Maso: 28 dní

Kur domácí:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu. Nepoužívat během 4 týdnů před počátkem snášky.

Králíci:

Maso: Bez ochranných lhůt.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: střevní antiinfektiva, antibiotika.

ATCvet kód: QA07AA92.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Apramycin je širokospektré baktericidní aminoglykosidové antibiotikum, jež působí v místě vazby na podjednotku 30S bakteriálního ribozomu, což brání syntéze proteinu a narušuje permeabilitu membrány bakterie. Apramycin je účinný proti gramnegativním bakteriím (*Salmonella* a *Escherichia coli*).

Mechanismy rezistence: S rezistencí k apramycinu jsou spojeny různé aminoglykosid 3-N acetyltransferázové enzymy (AAC-3). Tyto enzymy propůjčují různou zkříženou rezistenci vůči jiným aminoglykosidům. Některé kmeny *Salmonella* Typhimurium DT104 jsou vedle rezistence vůči beta-laktamům, streptomycinu, tetracyklinům a sulfonamidům nositelem konjugativního plazmidu s rezistencí k apramycinu. Rezistence k apramycinu může být ovlivněna ko-selekcí (u zástupců *Enterobacteriaceae* je popsáno, že rezistence k apramycinu je lokalizována ve stejném mobilním genetickém elementu jako ostatní determinanty rezistence) a zkříženou rezistencí (např. s gentamicinem).

U většiny aminoglykosidů se rezistence nesená chromozomem vyskytuje minimálně.

5.2 Farmakokinetické údaje

Perorální podání apramycinu je zamýšleno k vyvolání antimikrobního účinku ve střevě, protože apramycin je špatně absorbován. Absorpce však může být zvýšená u mladých zvířat a u zvířat s narušenou střevní bariérou.

Absorpce:

Absorpce může být vysoká u novorozeneých zvířat, avšak v prvních týdnech života se rychle snižuje.

Telata. Hladiny v séru dosahují maxima přibližně za 6 hodin při hodnotě 2,4 µg/ml po perorálním podání 40 mg apramycinu/kg živé hmotnosti.

Distribuce, biotransformace a vylučování:

Apramycin se vylučuje hlavně ve stolici v aktivní formě a pouze malé množství se vylučuje v moči.

Prasata. U zvířat dochází k metabolismu apramycinu ve velmi malé míře.

Dávkování apramycinu ¹⁴C u prasat o hmotnosti 10 kg mělo za následek detekci 83 % ze stolice a 4 % z moči jako apramycin ¹⁴C.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Nejsou.

6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po rozpuštění v pitné vodě / náhražce mléka podle návodu: 24 hodin.

Pro jednodávková balení (sáčky):

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte ihned.

Pro vícedávková balení (lahev a vak):

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

4vrstvý sáček z polyethylentereftalátu (PET) / polyetylen / hliníkové fólie / surlynového ionomeru uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden sáček obsahuje 1 x 10⁶ IU apramycinum sulfas o hmotnosti 1,8 g. Sáčky jsou baleny v lepenkových krabicích obsahujících 50 sáčků.

4vrstvý sáček z polyethylentereftalátu (PET) / polyetylen / hliníkové fólie / surlynového ionomeru uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden sáček obsahuje 2 x 10⁶ IU apramycinum sulfas o hmotnosti 3,6 g. Sáčky jsou baleny v lepenkových krabicích obsahujících 50 sáčků.

Lahev z vysokohustotního polyetylenu s polypropylenovým šroubovacím víčkem. Jedna lahev obsahuje 50 x 10⁶ IU apramycinum sulfas o hmotnosti 91 g.

Vak z laminovaného papíru se zpevněným dnem uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden vak obsahuje 1 000 x 10⁶ IU apramycinum sulfas o hmotnosti 1 812 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude doplněno na národní úrovni.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude doplněno na národní úrovni.

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bude doplněno na národní úrovni.

10 DATUM REVIZE TEXTU

Bude doplněno na národní úrovni.

ZÁKAZ PROJEDE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Bude doplněno na národní úrovni.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Lepenková krabice (sáček)

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyslený název>

Prášek pro podání v pitné vodě / mléce pro prasata, telata, kura domácího a králíky
Apramycinum (ut sulfas)

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

1 g obsahuje 552 000 IU apramycinum (ut apramycini sulfas)

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro podání v pitné vodě / mléce

4. VELIKOST BALENÍ

50 sáčků

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata (odstavená selata), preruminující telata, brojleři kura domácího a králíci.

6. INDIKACE

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

7. ZPŮSOB A CESTA(Y) PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Ochranné lhůty:

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Telata:

Maso: 28 dní

Kur domácí:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu. Nepoužívat během 4 týdnů před počátkem snášky.

Králíci:

Maso: Bez ochranných lhůt.

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po rozpuštění spotřebujte do 24 hodin.

Po otevření spotřebujte ihned.

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Zneškodňování odpadu: čtěte příbalovou informaci.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude doplněno na národní úrovni.

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude doplněno na národní úrovni.

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Č.š.: {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI

Sáček

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyšlený název>

Prášek pro podání v pitné vodě / mléce pro prasata, telata, kura domácího a králíky

Apramycinum (ut sulfas)

2. MNOŽSTVÍ LÉČIVÉ(ÝCH) LÁTKY(EK)

1 g obsahuje 552 000 IU apramycinum (ut apramycinum sulfas)

3. OBSAH VYJÁDŘENÝ HMOTNOSTÍ, OBJEMEM NEBO POČTEM DÁVEK1 x 10⁶ IU2 x 10⁶ IU**4. CESTA(Y) PODÁNÍ**

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

5. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Ochranné lhůty:

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Telata:

Maso: 28 dní

Kur domácí:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu. Nepoužívat během 4 týdnů před počátkem snášky.

Králíci:

Maso: Bez ochranných lhůt.

6. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.: {číslo}

7. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po rozpuštění spotřebujte do 24 hodin.
Po otevření spotřebujte ihned.

8. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“
--

Pouze pro zvířata.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU – KOMBINOVANÝ ŠTÍTEK A PRÍBALOVÁ INFORMACE

Lahev (leták) a vak (štítek)

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci: *Bude doplněno na národní úrovni.*

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže: *Bude doplněno na národní úrovni.*

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyslený název>

Prášek pro podání v pitné vodě / mléce pro prasata, telata, kura domácího a králíky

Apramycinum (ut sulfas)

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

1 g obsahuje 552 000 IU apramycinum (ut apramycini sulfas)

Světle až středně hnědý zrnitý prášek.

4. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro podání v pitné vodě / mléce

5. VELIKOST BALENÍ

50 x 10⁶ IU (lahev)

1,000 x 10⁶ IU (vak)

6. INDIKACE

Prasata (odstavená selata):

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Preruminující telata:

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* a klinických salmonelóz vyvolaných *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar Dublin (*Salmonella* Dublin) citlivých k apramycinu. Léčba musí být podložena předchozím potvrzením přítomnosti sérovarů *Salmonella* nebo alespoň dostupnými epidemiologickými daty, potvrzujícími přítomnost tohoto sérovaru.

Brojleři kura domácího:

Léčba kolibacilózy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Králíci:

Léčba a metafylaxe bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Před použitím přípravku je nutno stanovit přítomnost choroby v chovu

7. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na apramycin.

Nepoužívat u telat s funkčním bachorem.

Nepoužívat u zvířat trpících poruchami ledvin.

8. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Žádné nejsou známy.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

9. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata (odstavená selata), preruminující telata, kur domácí (brojleři) a králíci.

10. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Cesta podání:

Podává se v pitné vodě. Napájecí systémy musí být čisté a nezkorodované, aby nedošlo ke snížení aktivity. Telatům lze přípravek podávat v mléce nebo v náhražce mléka.

Podávané množství:

Prasata:

Podávejte 12 500 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 22,5 mg přípravku/kg živé hmotnosti), denně 7 po sobě následujících dní.

Telata:

Podávejte 40 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 72 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

Brojleři kura domácího:

Podávejte 80 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 144 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

Králíci:

Podávejte 20 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 36 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

11. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. K zajištění správného dávkování by se měla příslušným způsobem upravit koncentrace veterinárního léčivého přípravku v medikované pitné vodě. Hmotnost zvířat je třeba určit co nejpřesněji, aby nedošlo k poddávkování.

Medikovaná voda má být jediným pitným zdrojem. Medikovanou vodu je třeba obnovovat každých 24 hodin. Roztoky v mléce a v rekonstituované náhražce mléka je třeba připravovat bezprostředně před použitím.

Zvířatům v akutním nebo závažném stavu, která nemohou pít, je třeba podávat adekvátní parenterální léčbu.

Množství přípravku (mg), které má být přidáno do 1 l vody nebo mléka, je třeba vypočítat podle následujícího vzorce.

$$\frac{\text{Dávka (mg přípravku na kg živé hmotnosti za den)} \times \text{průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrný denní příjem vody (l/zvíře)}} = \text{mg přípravku na litr pitné vody/mléka}$$

12. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Ochranné lhůty:

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Telata:

Maso: 28 dní

Kur domácí:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu. Nepoužívat během 4 týdnů před počátkem snášky.

Králíci:

Maso: Bez ochranných lhůt.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici po EXP. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

14. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Použití veterinárního léčivého přípravku musí být založeno na výsledku testování citlivosti bakterií izolovaných ze zvířete. Pokud to není možné, terapie by měla být na základě místních epidemiologických informací (regionálních, na úrovni farmy) o citlivosti cílových bakterií.

Pokud je na farmě stanovena diagnóza *Salmonella* Dublin, je třeba zvážit zavedení kontrolních opatření včetně průběžného monitorování stavu choroby, vakcinace, kontrol biologické bezpečnosti a přesunů. Je třeba dodržovat národní kontrolní programy, pokud existují.

Použití veterinárního léčivého přípravku odlišně od pokynů v souhrnu údajů o přípravku může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na apramycin a může snížit účinnost léčby aminoglykosidy vzhledem k potenciální zkřížené rezistenci.

Při použití veterinárního léčivého přípravku je třeba zohledňovat oficiální, národní a regionální antibiotické politiky.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Lidé se známou seználostí na apramycin nebo jakýkoli jiný aminoglykosid by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Tento přípravek může způsobovat podráždění a senzibilizaci po kontaktu s kůží či očima nebo po vdechnutí.

Při přípravě medikované vody/mléka zabraňte kontaktu s očima, kůží a sliznicemi a nevdechujte prach.

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z rukavic, masky, brýlí a ochranného oděvu.

Po použití si umyjte ruce.

V případě kontaktu s očima vymyjte postiženou oblast velkým množstvím vody. V případě kontaktu s kůží důkladně umyjte vodou a mýdlem. Pokud podráždění přetrvává, vyhledejte lékařskou pomoc.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Pokud se po přímém kontaktu s přípravkem objeví příznaky, jako například kožní vyrážka, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři. Otok obličeje, rtů či očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžitou lékařskou péči.

Březost a laktace

Prasata:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace u prasnic. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Skot:

Přípravek není určen k použití v průběhu březosti nebo laktace.

Králíci:

Perorální dávky apramycinu podávané od 6. do 18. dne březosti (včetně dávek nižších než jsou terapeutické) vykazovaly fetotoxické účinky. Nepoužívat během březosti.

Snáška:

Kur domácí:

Nepoužívat u nosnic a během 4 týdnů před počátkem snášky.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Aminoglykosidy mají negativní vliv na funkci ledvin. Podávání aminoglykosidů zvířatům s poškozením ledvin nebo v kombinaci s látkami, které mají také dopad na funkci ledvin, proto může představovat riziko intoxikace.

Aminoglykosidy mohou způsobovat neuromuskulární blokádu. Proto se doporučuje tento účinek brát v úvahu při anestézii zvířat.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Prasata: Prasatům byl podáván až devítinásobek doporučené dávky v pitné vodě po dobu 28 dní bez jakéhokoli nežádoucího účinku.

Telata: Telatům byl apramycin podáván v náhražce mléka denně po dobu pěti dní v dávkách až 120 mg/kg živé hmotnosti. Nedošlo k žádným toxickým účinkům.

Kur domácí: Po podání jedné perorální dávky 1 000 mg/kg živé hmotnosti nedošlo u kuřat k žádné mortalitě. Kuřatům byl podáván až 5násobek doporučené dávky po dobu 15 dní bez jakéhokoli nežádoucího účinku.

Možné intoxikace lze rozpoznat podle následujících symptomů: měkká stolice, průjem, zvracení (úbytek hmotnosti, anorexie a podobně), poškození ledvin a účinky na centrální nervový systém (snížená aktivita, ztráta reflexů, konvulze atd.).

Nepřekračujte doporučenou dávku.

Inkompatibility:

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

15. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu. O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

16. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

<DD/MM/RRRR>

Bude doplněno na národní úrovni.

17. DALŠÍ INFORMACE

Druh a složení vnitřního obalu:

4vrstvý sáček z polyetylentereftalátu (PET) / polyetylen / hliníkové fólie / surlynového ionomeru uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden sáček obsahuje 1×10^6 IU apramycinum sulfas o hmotnosti 1,8 g. Sáčky jsou baleny v lepenkových krabicích obsahujících 50 sáčků.

4vrstvý sáček z polyetylentereftalátu (PET) / polyetylen / hliníkové fólie / surlynového ionomeru uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden sáček obsahuje 2×10^6 IU apramycinum sulfas o hmotnosti 3,6 g. Sáčky jsou baleny v lepenkových krabicích obsahujících 50 sáčků.

Lahev z vysokohustotního polyetylenu s polypropylenovým šroubovacím víčkem. Jedna lahev obsahuje 50×10^6 IU apramycinum sulfas o hmotnosti 91 g.

Vak z laminovaného papíru se zpevněným dnem uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden vak obsahuje $1\,000 \times 10^6$ IU apramycinum sulfas o hmotnosti 1 812 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

18. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

19. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

20. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po rozpuštění spotřebujte do 24 hodin.

Po otevření spotřebujte do 28 dní.

21. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude doplněno na národní úrovni.

22. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Č.š.: {číslo}

(sáček)

PŘÍBALOVÁ INFORMACE PRO:
(Smyslený název veterinárního léčivého přípravku)
Prášek pro podání v pitné vodě / mléce pro prasata, telata, kura domácího a králíky

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci: *Bude doplněno na národní úrovni.*

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže: *Bude doplněno na národní úrovni.*

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyslený název>

552 000 IU/g prášku pro podání v pitné vodě / mléce pro prasata, telata, kura domácího a králíky
Apramycinum (ut sulfas)

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

1 g obsahuje 552 000 IU apramycinum (ut apramycinum sulfas).
Světle až středně hnědý zrnitý prášek.

4. INDIKACE

Prasata (odstavená selata):

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Preruminující telata:

Léčba bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* a klinických salmonelóz vyvolaných *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar Dublin (*Salmonella* Dublin) citlivých k apramycinu. Léčba musí být podložena předchozím potvrzením přítomnosti sérovarů *Salmonella* nebo alespoň dostupnými epidemiologickými daty, potvrzujícími přítomnost tohoto sérovaru.

Brojleři kura domácího:

Léčba kolibacilózy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Králíci:

Léčba a metafylaxe bakteriální enteritidy vyvolané *Escherichia coli* citlivých k apramycinu.

Před použitím přípravku je nutno stanovit přítomnost choroby v chovu

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na apramycin.

Nepoužívat u telat s funkčním bachorem.

Nepoužívat u zvířat trpících poruchami ledvin.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Žádné nejsou známy.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata (odstavená selata), preruminující telata, brojleři kura domácího a králíci.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Cesta podání:

Podává se s pitnou vodou. Napájecí systémy musí být čisté a nekorodované, aby nedošlo ke snížení aktivity.

Telatům lze přípravek podávat v mléce nebo v náhražce mléka.

Podávané množství:

Prasata:

Podávejte 12 500 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 22,5 mg přípravku/kg živé hmotnosti), denně 7 po sobě následujících dní.

Telata:

Podávejte 40 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 72 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

Brojleři kura domácího:

Podávejte 80 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 144 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

Králíci:

Podávejte 20 000 IU apramycin sulfátu na kilogram živé hmotnosti (odpovídá 36 mg přípravku/kg živé hmotnosti) denně 5 po sobě následujících dní.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. K zajištění správného dávkování by se měla příslušným způsobem upravit koncentrace veterinárního léčivého přípravku v medikované pitné vodě.

Hmotnost zvířat je třeba určit co nejpresněji, aby nedošlo k poddávkování.

Medikovaná voda má být jediným pitným zdrojem. Medikovanou vodu je třeba obnovovat každých 24 hodin. Roztoky v mléce a v rekonstituované náhražce mléka je třeba připravovat bezprostředně před použitím.

Zvířatům v akutním nebo závažném stavu, která nemohou pít, je třeba podávat adekvátní parenterální léčbu.

Množství přípravku (mg), které má být přidáno do 1 l vody nebo mléka, je třeba vypočítat podle následujícího vzorce.

$$\frac{\text{Dávka (mg přípravku na kg živé hmotnosti za den)} \times \text{průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrný denní příjem vody (l/zvíře)}} = \text{mg přípravku na litr pitné vody/mléka}$$

10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Ochranné lhůty:

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Telata:

Maso: 28 dní

Kur domácí:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu. Nepoužívat během 4 týdnů před počátkem snášky.

Králíci:

Maso: Bez ochranných lhůt.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici po EXP. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte ihned.

Doba použitelnosti po rozpuštění v pitné vodě / náhražce mléka podle návodu: 24 hodin.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Použití veterinárního léčivého přípravku musí být založeno na výsledku testování citlivosti bakterií izolovaných ze zvířete. Pokud to není možné, terapie by měla být na základě místních epidemiologických informací (regionálních, na úrovni farmy) o citlivosti cílových bakterií.

Pokud je na farmě stanovena diagnóza *Salmonella* Dublin, je třeba zvážit zavedení kontrolních opatření včetně průběžného monitorování stavu choroby, vakcinace, kontrol biologické bezpečnosti a přesunů. Je třeba dodržovat národní kontrolní programy, pokud existují.

Použití veterinárního léčivého přípravku odlišně od pokynů v souhrnu údajů o přípravku (SPC) může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na apramycin a může snížit účinnost léčby aminoglykosidy vzhledem k potenciální zkřížené rezistenci.

Při použití veterinárního léčivého přípravku je třeba zohledňovat oficiální, národní a regionální antibiotické politiky.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Lidé se známou seználostí na apramycin nebo jakýkoli jiný aminoglykosid by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Tento přípravek může způsobovat podráždění a senzibilizaci po kontaktu s kůží či očima nebo po vdechnutí.

Při přípravě medikované vody/mléka zabraňte kontaktu s očima, kůží a sliznicemi a nevdechujte prach.

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z rukavic, masky, brýlí a ochranného oděvu.

Po použití si umyjte ruce.

V případě kontaktu s očima vymyjte postiženou oblast velkým množstvím vody. V případě kontaktu s kůží důkladně umyjte vodou a mýdlem. Pokud podráždění přetrvává, vyhledejte lékařskou pomoc. V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Pokud se po přímém kontaktu s přípravkem objeví příznaky, jako například kožní vyrážka, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři. Otok obličeje, rtů či očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžitou lékařskou péči.

Březost a laktace:

Prasata:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace u prasníc. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Skot:

Přípravek není určen k použití v průběhu březosti nebo laktace.

Králíci:

Perorální dávky apramycinu podávané od 6. do 18. dne březosti (včetně dávek nižších než terapeutické) vykazovaly fetotoxické účinky. Nepoužívat během březosti.

Snáška:

Kur domácí:

Nepoužívat u nosnic a během 4 týdnů před počátkem snášky.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Aminoglykosidy mají negativní vliv na funkci ledvin. Podávání aminoglykosidů zvířatům s poškozením ledvin nebo v kombinaci s látkami, které mají také dopad na funkci ledvin, proto může představovat riziko intoxikace.

Aminoglykosidy mohou způsobovat neuromuskulární blokádu. Proto se doporučuje tento účinek brát v úvahu při anestézii zvířat.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Prasata: Prasatům byl podáván až devítinásobek doporučené dávky v pitné vodě po dobu 28 dní bez jakéhokoli nežádoucího účinku.

Telata: Telatům byl apramycin podáván v náhražce mléka denně po dobu pěti dní v dávkách až 120 mg/kg živé hmotnosti. Nedošlo k žádným toxickým účinkům.

Kur domácí: Po podání jedné perorální dávky 1 000 mg/kg živé hmotnosti nedošlo u kuřat k žádné mortalitě. Kuřatům byl podáván až 5násobek doporučené dávky po dobu 15 dní bez jakéhokoli nežádoucího účinku.

Možné intoxikace lze rozpoznat podle následujících symptomů: měkká stolice, průjem, zvracení (úbytek hmotnosti, anorexie a podobně), poškození ledvin a účinky na centrální nervový systém (snížená aktivita, ztráta reflexů, konvulze atd.).

Nepřekračujte doporučenou dávku.

Inkompatibility:

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

<DD/MM/RRRR>

Bude doplněno na národní úrovni.

15. DALŠÍ INFORMACE

Druh a složení vnitřního obalu:

4vrstvý sáček z polyetylentereftalátu (PET) / polyetylen / hliníkové fólie / surlynového ionomeru uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden sáček obsahuje 1×10^6 IU apramycinum sulfas o hmotnosti 1,8 g. Sáčky jsou baleny v lepenkových krabicích obsahujících 50 sáčků.

4vrstvý sáček z polyetylen tereftalátu (PET) / polyetylen / hliníkové fólie / surlynového ionomeru uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden sáček obsahuje 2×10^6 IU apramycinum sulfas o hmotnosti 3,6 g. Sáčky jsou baleny v lepenkových krabicích obsahujících 50 sáčků.

Lahev z vysokohustotního polyetylenu s polypropylenovým šroubovacím víčkem. Jedna lahev obsahuje 50×10^6 IU apramycinum sulfas o hmotnosti 91 g.

Vak z laminovaného papíru se zpevněným dnem uzavřený působením tepla a tlaku. Jeden vak obsahuje $1\,000 \times 10^6$ IU apramycinum sulfas o hmotnosti 1 812 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.