

Bilag I

Liste over navne, lægemiddelform, veterinærlægemidlets styrke, dyrearter, indgivelsesvej, indehavere af markedsføringstilladelser i medlemslandene

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Danmark	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat 333 mg / ml svarende til apramycin 230 mg / ml	Pulver til anvendelse i drikkevand	Kalve, grise	Oral
Frankrig	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVABLE	Apramycinsulfat	1 g pulver indeholder 1 g apramycin (som sulfat)	Pulver til anvendelse i drikkevand	Kalve, grise, kaniner	Oral
Tyskland	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)	Apramycinsulfat	1 g pulver indeholder 500 mg apramycin som apramycinsulfat i 2,2 ml svarende til 1 g pulver	Pulver til anvendelse i drikkevand	Grise (smågrise og slagtesvin)	Oral
Irland	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycinsulfat	100% v/v	Pulver til oral opløsning	Kalve, grise, kyllinger	Oral

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Italien	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	Apramycinsulfat	100 g pulver indeholder 100 g apramycinsulfat	Pulver til oral opløsning	Grise, slagtekyllinger, Kaniner	Oral
Portugal	Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fracção A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Apralan Pó para solução oral para administração na água de bebida para vitelos, suínos e frangos	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat svarende til 50 g apramycinaktivitet et pr. Flaske. Apramycinsulfat svarende til 1000 g apramycinaktivitet et pr. Pose.	Pulver til oral opløsning	Kalve, grise, kyllinger	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat svarende til 50 g apramycinaktivitet et pr. Flaske. Apramycinsulfat svarende til 1000 g apramycinaktivitet et pr. Pose.	Pulver til oral opløsning	Kalve, grise, kyllinger, kaniner	Oral
Holland	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramycinsulfat	100%	Pulver til oral opløsning	Pre-ruminante kalve, grise, slagtekyllinger	Oral

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Det Forenede Kongerige	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat svarende til 50 g apramycinaktivitet pr. Flaske. Apramycinsulfat svarende til 1 g apramycinaktivitet pr. sachet. Apramycinsulfat svarende til 1000 g apramycinaktivitet pr. Pose.	Pulver til oral opløsning	Kalve, grise, kyllinger	Oral

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Girolan og det relaterede navn Apralan (se bilag I)

1. Indledning

Girolan og det relaterede navn Apralan er et pulver, der indeholder det aktive stof apramycinsulfat, og som skal opblandes i drikkevand/mælk. Apramycin er et bredspektret aminocyclitol-antibiotikum, der er produceret ud fra *Streptomyces tenebrarius*-stammen. Apramycin er baktericidt ved mindste hæmmende koncentration (MIC) og er effektivt mod både Gram-negative og Gram-positive bakterier samt visse mycoplasma-stammer.

Den 24. juni 2016 indsendte Spanien en indbringelsesansøgning til Det Europæiske Lægemiddelagentur (agenturet) vedrørende Girolan og det relaterede navn Apralan, jf. artikel 34 i direktiv 2001/82/EF. Indbringelsesansøgningen skyldtes bekymringer på grund af divergerende nationale beslutninger fra medlemsstaternes side, der har medført divergerende oplysninger i produktinformationerne, hvad angår f.eks. måldyrearter, indikationer for anvendelse, dosering (doser og varighed) og tilbageholdelsestider. Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) blev anmodet om at udtale sig i sagen og harmonisere produktinformationerne for Girolan og det relaterede navn Apralan (i det følgende benævnt Girolan).

2. Vurdering af de foreliggende data

CVMP bemærkede, at det aktive stof blev udtrykt som "g apramycin-aktivitet" i hele produktinformationen for Girolan. Dette blev ikke vurderet acceptabelt, da det aktive stofs styrke bør udtrykkes i IE/g produkt, idet analyseresultatet bestemmes ved hjælp af en mikrobiologisk metode. På grundlag af historiske batchdata blev en målpotens på 552,000 IE/g apramycin fastsat, og alle forekomster af "g apramycin-aktivitet" i produktinformationen blev erstattet med den tilsvarende værdi udtrykt i IE/g produkt. Derudover var det i nogle medlemsstater tilladt at anvende en måleanordning ved administration af Girolan. Dette blev heller ikke vurderet acceptabelt, da dosering ud fra vægt blev anset for at være det mest hensigtsmæssige med henblik på ensartede doser, og derfor blev alle forekomster af "måleanordning" slettet fra produktinformationen. Endvidere blev veterinærlægemidlets opbevaringstid i salgspakningen, der oprindeligt var anført som 3 år, reduceret til 18 måneder på grundlag af de fremlagte data og i overensstemmelse med "Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)"¹ (vejledning vedrørende start af opbevaringstid for endelig doseringsform).

Svin (fravænnede smågrise)

Svin er blevet godkendt som måldyreart for alle de produkter, der er berørt af denne indbringelsesprocedure, ligesom den anførte indikation "Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af apramycin-følsom *Escherichia coli*". For at understøtte dette har indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagt *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

I en stor fælleseuropæisk undersøgelse har man beregnet, at MIC₉₀-værdien for apramycin mod *E. coli* fra svin er 16 µg/ml. Disse data er konsistente med den publicerede litteratur. Der er anført en cut-off-værdi på ≥32 µg/ml for *E. coli*-vildtypen fra svin. Nylige data fra kliniske isolater fra forskellige europæiske lande har vist, at andelen af *E. coli*-bakterier, der er resistente over for apramycin, er stigende. Nogle undersøgelser har vist en resistens på 38% (MIC-data) eller endda højere med diskdiffusionsmetoden (op til 82,1%).

Hvad angår feltundersøgelser, blev der udført 23 undersøgelser til vurdering af opløseligt Girolan-pulver til behandling af colibacillose efter fravænnning. Disse undersøgelser blev udført i Grækenland, Italien, Spanien, Storbritannien, USA og Canada. Undersøgelserne analyserede effekten af apramycin-doser på

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

mellem 3,45 og 75 mg/kg kropsvægt/dag via drikkevandet i 3, 5 eller 7 dage i træk. Apramycin blev påvist at være effektivt med henblik på større vægtforøgelse, bedre foderudnyttelse, reduceret dødelighed samt reduceret sværhedsgrad af diarré og kliniske tegn. Daglig administration af apramycin i en dosis på 12.500 IE pr. kg kropsvægt (svarende til 22,5 mg produkt/kg kropsvægt) via drikkevand i 7 dage var en påviseligt effektiv metode til bekæmpelse af colibacillose hos fravænnede smågrise.

Det skal bemærkes, at Girolan i nogle medlemsstater også var godkendt til anvendelse mod *Salmonella* hos svin, men indehaveren af markedsføringstilladelse besluttede at fjerne denne indikation, da den ikke var tilstrækkeligt dokumenteret. CVMP accepterede sletningen af *Salmonella*.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, viste restkoncentrationsdata, at apramycin generelt ikke absorberes godt i tarmen efter oral administration, hvilket er konsistent med oplysningerne i publiceret litteratur. Den anførte tilbageholdelsestid på nul dage for kød og indmad fra grise vurderes derfor at være acceptabel.

Præ-drøvtyggende kalve

Kalve er blevet godkendt som måldyreart i Danmark, Frankrig, Irland, Holland, Portugal, Spanien og Storbritannien. Til støtte for den anførte indikation "Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* og kliniske udbrud forårsaget af *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype *Dublin* med følsomhed over for apramycin" fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

I en stor fælleseuropæisk undersøgelse har man beregnet, at MIC₉₀-værdien for apramycin mod *E. coli* fra kalve er 16 µg/ml. Disse data er konsistente med oplysningerne i den publicerede litteratur. Der er anført en cut-off-værdi på ≥ 32 µg/ml for *E. coli*-vildtypen fra kvæg. Yderligere data fra kliniske isolater fra forskellige europæiske lande har vist, at andelen af *E. coli*-bakterier, der er resistente over for apramycin, er op til 12%.

Selvom det vurderes, at *Salmonella*-stammer generelt er følsomme over for apramycin (MIC ≤ 16 µg/ml), skal det bemærkes, at kun *Salmonella*-udbrud med kliniske tegn (hos kalve udbrud forårsaget af *Salmonella Dublin*) bør behandles med apramycin. Yderligere data fra 2014 peger på, at *Salmonella Dublin* overvejende var følsom over for apramycin (96,5% af de isolater, der var følsomme over for alle antimikrobielle stoffer i panelet, herunder apramycin).

Der blev gennemført syv blindundersøgelser i Grækenland, Italien, Spanien og Storbritannien. Disse undersøgelser omfattede tyrekalve, der var ca. en uge gamle, og som var naturligt smittet med *E. coli* og/eller *Salmonella* spp. Apramycin blev administreret i doser på 0, 20 og 40 mg apramycin-aktivitet pr. kg kropsvægt én gang dagligt i 5 dage i træk. Alle kalvene gennemgik dagligt en fuld klinisk vurdering i mindst den første uge af hver undersøgelse. Apramycin administreret oralt til kalve én gang dagligt i 5 dage i en dosis på 20 eller 40 mg/kg kropsvægt var effektivt til at reducere dødeligheden. Overlevende kalve i den ubehandlede kontrolgruppe tog ikke på i vægt i 12-dages perioden, mens overlevende kalve i de behandlede grupper udviste signifikante stigninger i den gennemsnitlige daglige vægtforøgelse. Den samlede kliniske score i den gruppe, der fik 40 mg apramycin/kg kropsvægt, steg hurtigere end i den gruppe, der fik 20 mg apramycin/kg kropsvægt, hvis score igen steg hurtigere end i den gruppe, der fik 0 mg apramycin/kg kropsvægt. Alle de bakterier, der var isoleret fra behandlede og ubehandlede dyr, var følsomme over for 16 µg/ml apramycin eller mindre. Oral administration af apramycin i en dosis på 20 eller 40 mg/kg kropsvægt i 5 dage i træk var i en feltundersøgelse påviseligt effektivt til behandling af colibacillose og salmonellose hos unge kalve.

Hvad angår *Salmonella*, blev der gennemført yderligere 27 undersøgelser af kalve, hvoraf 15 var terapeutiske og 12 profylaktiske. Undersøgelserne omfattede kalve i alderen 1-3 dage, der blev eksperimentelt eksponeret for enten *Salmonella Dublin* eller *Salmonella typhimurium*, som er de hyppigste serotyper af *Salmonella* spp. hos kvæg. De anvendte doser af apramycinbase eller

apramycinsulfat var 0, 5,5, 11, 22 og/eller 44 mg/kg kropsvægt/dag i 5 eller 10 dage i træk. Reduceret dødelighed var det primære effektkriterium. Resultaterne af disse undersøgelser viste, at apramycinsulfat og apramycinbase er lige effektivt ved både behandling og forebyggelse af eksperimentelt induceret salmonellose hos kalve. Resultaterne viste et næsten lineært dosis/respons-forhold, hvad angår overlevelsesprocent, ved apramycin-doser på op til 22 mg/kg kropsvægt. Det blev påvist, at 22-44 mg apramycin pr. kg kropsvægt i 5-10 dage i træk effektivt behandlede eksperimentelt induceret salmonellose hos kalve.

CVMP vurderede, at anvendelse af antimikrobielle stoffer mod *Salmonella* vil øge selektionspresset og potentielt fremme udbredelsen af antibiotikaresistens. Selv værtstilpassede serotyper (som f.eks. *Salmonella Dublin*) kan forårsage sygdom hos mennesker (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³). Derfor bør der ved anvendelse af antimikrobielle stoffer hos dyr bestemt til fødevarereproduktion tages hensyn til *Salmonellas* zoonotiske potentiale og konsekvenserne for folkesundheden (EFSA og ECDC, 2016⁴). Selvom det er anerkendt, at *Salmonella Dublin* er en ikke-almindelig årsag til salmonellose hos mennesker, kan der være tale om svære infektioner.

Nylige publikationer i den videnskabelige litteratur viser imidlertid, at sygdommen findes hos kvæg i Europa, f.eks. i Irland (O'Leary, 2014⁵) og Storbritannien (Henderson og Mason, 2017⁶). Apramycin er påviseligt effektivt til behandling af *Salmonella*-infektioner hos kalve, hvor anvendelse af lægemidlet har reduceret dødeligheden og kan være berettiget af hensyn til dyrevelfærden. Desuden vurderes anvendelse af apramycin at være at foretrække frem for potentiel anvendelse af mere kritiske antimikrobielle stoffer som f.eks. fluoroquinoloner. Derfor vurderer CVMP, at det er berettiget at bibeholde indikationen "behandling af *Salmonella Dublin*" for Girolan. I den forbindelse vurderes det at være nødvendigt at tilføje følgende sætning i produktresuméets punkt 4.5, "Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen": "*Hvis diagnosen Salmonella Dublin stilles på bedriften, bør der indføres bekæmpelsesforanstaltninger, herunder løbende overvågning af sygdomsstatus, vaccination, biosikkerhed og kontrol med flytning af dyr. Eventuelle nationale bekæmpelsesprogrammer bør følges.*"

Den godkendte harmoniserede dosis for de to indikationer var 40.000 IE apramycin pr. kg kropsvægt (svarende til 72 mg produkt/kg kropsvægt) dagligt i 5 dage i træk.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, var der kun én ud af alle de fremlagte restkoncentrationsundersøgelser, der blev vurderet egnet til statistisk analyse. Dosis, administrationsvej og doseringshyppighed er som angivet i produktinformationen. På baggrund af denne undersøgelse er der fastsat en tilbageholdelsestid på 28 dage for kød og indvolde fra kalve, hvilket understøttes af andre fremlagte referencer.

Kyllinger

Kyllinger er blevet godkendt som måldyreart i Irland, Italien, Holland, Portugal, Spanien og Storbritannien. Den anførte indikation er "behandling af colibacillose forårsaget af apramycin-følsom *Escherichia coli* og ikke-zoonotisk *Salmonella* (*Salmonella pullorum* og *Salmonella gallinarum*)". For at understøtte denne indikation har indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagt *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

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

I diverse europæiske overvågningsprogrammer var *E. coli*-isolater fra kyllinger følsomme over for apramycin. MIC₉₀-værdien var 8 µg/ml eller mindre. CVMP bemærkede, at data fra kliniske isolater fra forskellige europæiske lande har vist, at andelen af *E. coli*-bakterier, der er resistente over for apramycin, er under 10%.

Indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt 12 feltundersøgelser til understøttelse af effekt i indikationen *E. coli*. Disse undersøgelser blev gennemført i Grækenland, Italien og Jordan og omfattede slagtekyllinger i alderen 27-29 dage fra industrielt landbrug med naturligt erhvervet *E. coli*-infektion. I alle undersøgelserne blev dyrene vurderet for at bekræfte diagnosen inden behandlingens påbegyndelse. Hvor det var muligt, blev der foretaget følsomhedstest og serotypebestemmelse af bakterieisolater. Resultaterne udviste en statistisk signifikant forskel i dødelighed i de apramycin-behandlede grupper på den ene side og de ubehandlede kontrolgrupper på den anden side. Dosis/respons-forholdet blev observeret specifikt, hvad angår dødelighed.

I den forbindelse skal det bemærkes, at colibacillose hos kyllinger hovedsageligt er en systemisk infektion, der omfatter flere organer, og at den primære indgangsvej er åndedrætssystemet. Selvom åndedrætssystemet vurderes at være en væsentlig indgangsvej, forventes antimikrobielle stoffer at virke på infektionsstedet. I den sammenhæng bør der tages hensyn til, at produktets effekt blev understøttet af en række undersøgelser, hvor veterinærlægemidlet blev administreret som behandling og ikke som forebyggelse. I disse undersøgelser blev dyrene inden behandlingens påbegyndelse vurderet bakteriologisk og med henblik på eventuelle læsioner i forskellige organer for at bekræfte diagnosen. Behandling reducerede dødeligheden, og slagtekroppene havde ingen læsioner. Det konkluderes, at den fremlagte dokumentation understøtter terapeutisk anvendelse af Girolan ved colibacillose hos kyllinger.

Hvad angår indikationen *Salmonella*, er der fremlagt nylige data, der peger på god følsomhed over for apramycin hos *Salmonella* spp., men de eneste data, der specifikt gælder *Salmonella gallinarum*, kommer fra Nigeria (Agbaje *et al.*, 2010⁷) og Korea (Kang *et al.*, 2010⁸), og den epidemiologiske situation i Europa kan være en anden. Der blev ikke fremlagt data for *Salmonella pullorum*. Der forelå ingen nylige data om følsomheden hos *Salmonella gallinarum*- eller *Salmonella pullorum*-isolater i kliniske tilfælde i Europa, da man i Europa ikke har identificeret salmonellose forårsaget af disse serotyper siden 2007.

Indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagde én feltundersøgelse, der omfattede kyllinger med kunstigt induceret *Salmonella pullorum*-infektion. Formålet var at vurdere effekten af apramycinsulfat administreret i drikkevand i 5 dage i træk i doser på 75, 150 og 225 mg/l til behandling af disse infektioner. Det kunne ud fra undersøgelsen konkluderes, at *Salmonella pullorum*-infektioner kan kontrolleres med apramycin. Heller ikke her var der fremlagt data for *Salmonella gallinarum*, og på den baggrund blev denne indikation ikke overvejet yderligere.

Salmonella er en af de mikroorganismer, der hyppigst forårsager fødevarebårne zoonotiske udbrud og sygdomstilfælde hos mennesker i Europa (EFSA og ECDC, 2016⁴). De europæiske programmer for bekæmpelse af *Salmonella* hos fjerkræ i Europa har haft fokus på *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella hadar*, *Salmonella virchow* og *Salmonella infantis*, der er de fem hyppigste serotyper ved human salmonellose (forordning (EF) nr. 2160/2003⁹). Disse fem serotyper omtales typisk som zoonotiske i de nationale programmer for bekæmpelse af *Salmonella* hos fjerkræ i Europa. I henhold

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](#)

til forordning (EF) nr. 1177/2006¹⁰ bør antimikrobielle stoffer ikke anvendes som en del af de nationale programmer for bekæmpelse af *Salmonella*, da det kan medføre risici for folkesundheden i form af udvikling, selektion og spredning af resistens. Sygdom forårsaget af *Salmonella pullorum* anses dog for at være et ekstraordinært tilfælde, der vil kræve behandling (eller slagtning) af klinisk berørte besætninger. Dette er nævnt i forordning (EF) nr. 2160/2003⁹ og baseret på EFSA's udtalelse (2004)¹¹.

EFSA-dokumentet anfører dog også følgende:

- Anvendelse af antimikrobielle stoffer hos fjerkræ vil øge risikoen for udvikling og spredning af resistens i zoonotiske bakterier som f.eks. *Salmonella* spp.
- Ud fra et fødevarerisikoor og folkesundhedsperspektiv har anvendelse af antimikrobielle stoffer til bekæmpelse af *Salmonella* spp. hos fjerkræ generelt ikke megen berettigelse. Ved anvendelse i ekstraordinære tilfælde af hensyn til dyresundheden og dyrevelfærden skal der tages højde for konsekvenserne for folkesundheden.
- Anvendelse af antimikrobielle stoffer er aldrig fuldt ud effektivt ved bekæmpelse af *Salmonella* spp., fordi det ikke er muligt at eliminere alle organismerne i en smittet besætning.
- Hvis antimikrobielle stoffer anvendes i besætninger eller deres direkte afkom, er der risiko for, at eventuelle selekterede resistente bakterier kan spredes til mange besætninger ved kontaminering af rugeæggenes og rugeriet.
- Der blev ikke identificeret specifikke fordele ved anvendelse af antimikrobielle stoffer i kødproducerende besætninger. Antimikrobiel behandling af kødproducerende fjerkræ øger risikoen for smitte af slagtekroppene med resistente *Salmonella* spp. og *Campylobacter* spp. samt resistente kommensale bakterier, der også kan overføre resistensgener til andre bakterier.
- Hvis antibiotikaresistens allerede er til stede, udvikles eller erhverves, vil anvendelse af antimikrobielle stoffer til behandling af klinisk smittede besætninger, til forebyggelse af *Salmonella*-infektion eller til behandling af smittede besætninger uden kliniske tegn fremme selektion og spredning af resistente bakteriestammer gennem hele produktionspyramiden.

Desuden fastsætter forordning (EU) nr. 2016/429 (dyresundhedsloven)¹² regler for forebyggelse og bekæmpelse af dyresygdomme, der kan smitte andre dyr eller overføres til mennesker, og i artikel 46 fastslås det, at medlemsstaterne kan træffe foranstaltninger, hvad angår anvendelse af veterinærlægemidler mod oplyste sygdomme, for at sikre så effektiv forebyggelse eller bekæmpelse af sygdommene som muligt, forudsat at disse foranstaltninger er relevante eller nødvendige. Disse foranstaltninger kan f.eks. omfatte forbud mod og begrænsninger af anvendelse af veterinærlægemidler. Zoonotisk *Salmonella* står på forordningens liste. I den forbindelse skal Europa-Kommissionen desuden vedtage delegerede retsakter i henhold til artikel 264 vedrørende ændringer i den omtalte liste. En sygdom skal medtages på listen, hvis den er blevet vurderet i overensstemmelse med artikel 7. I en nylig videnskabelig udtalelse fra EFSA (juni 2017)¹³ er *Salmonella*-infektion hos fjerkræ (*Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum* og *Salmonella arizonae*) således blevet vurderet i henhold til kriterierne i dyresundhedsloven. Ud fra den gennemførte vurdering kan *Salmonella* blive betragtet som egnet til EU-indgriben, jf. artikel 5, stk. 3, i dyresundhedsloven. De vigtigste dyrearter, der skal opføres på listen, er

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

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](#)

alle arter af tamfjerkræ og vilde arter af navnlig andefugle og hønsefugle. Det fremgår af rapporten, at de udviklede lande sjældent anvender antimikrobielle stoffer i industribesætninger til behandling af *Salmonella pullorum* og *Salmonella gallinarum*, da disse stoffer ikke eliminerer infektionen i besætningerne. I stedet anvendes andre bekæmpelsesforanstaltninger som f.eks. høj biosikkerhed, begrænsning af flytning af dyr og depopulation.

Derfor vurderer CVMP, at indikationen "behandling af *Salmonella* hos fjerkræ" ikke er berettiget og bør slettes fra produktinformationen for Girolan.

Hvad angår tilbageholdelsestiden for kød og indvolde fra kyllinger, har indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagt en række restkoncentrationsundersøgelser. I alle undersøgelserne blev den maksimale dosis i henhold til produktinformationen anvendt. Ud fra de tilgængelige data vurderes den anførte tilbageholdelsestid på nul dage for kød og indmad fra kyllinger at være acceptabel.

Kaniner

Kaniner er tidligere blevet godkendt som måldyreart i Frankrig, Italien og Spanien. Til støtte for den anførte indikation "behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af apramycin-følsom *Escherichia coli*" fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

De begrænsede MIC-data viste en MIC₉₀-værdi for apramycin på 3,5 µg/ml for *E. coli*-isolater fra kaniner og en andel af resistente stammer på <20%.

Der blev fremlagt en nyligt gennemført central klinisk feltundersøgelse. Undersøgelsen var gennemført i henhold til god klinisk praksis. I denne blindede, randomiserede undersøgelse blev Girolan administreret dagligt i 5 dage i træk i en dosis på 20.000 IE apramycin pr. kg kropsvægt (svarende til 36 mg produkt/kg kropsvægt) og sammenlignet med et referenceprodukt indeholdende colistin i en dosis på 100.000 IE colistin/kg kropsvægt/dag hos kontrolgruppen. Tilstedeværelsen af *E. coli* blev påvist ved forudgående bakteriologiske eller kliniske test og blev bekræftet i prøver fra kaniner, der blev slagtet eller selv døde efter inklusion. Behandlingsforløbet blev påbegyndt to uger efter fravæning, da tegnene på colibacillose var tydeligt til stede. Efter medicineringsstart steg den kumulative dødelighed tilsvarende, idet testresultaterne viste non-inferioritet i apramycin-gruppen vs. colistin-gruppen. Derfor vurderer CVMP, at den anførte indikation er berettiget.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, viste restkoncentrationsdata, at apramycin generelt ikke absorberes godt i tarmen efter oral administration ved den dosering, der er anført i produktinformationen. Den anførte tilbageholdelsestid på nul dage for kød og indmad fra kaniner vurderes derfor at være acceptabel.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

Denne benefit/risk-vurdering finder sted inden for rammerne af artikel 34 i direktiv 2001/82/EF og har i denne procedure til formål at harmonisere godkendelsesbetingelserne i EU for veterinærlægemidlet Girolan. Henvisningen fører til fuldstændig harmonisering af produktinformationen. Vurderingen fokuserer på de punkter vedrørende harmoniseringen, som kan ændre benefit/risk-forholdet.

Girolan er et pulver, der indeholder det aktive stof apramycinsulfat, og som skal opblandes i drikkevand/mælk. Apramycin er et bredspektret aminocyclitol-antibiotikum, der er produceret ud fra *Streptomyces tenebrarius*-stammen. Apramycin er baktericid ved mindste hæmmende koncentration og er effektivt mod både Gram-negative og Gram-positive bakterier samt visse mycoplasma-stammer.

Vurdering af fordele

Følgende indikationer for Girolan og relaterede navne kan støttes på baggrund af de fremlagte data:

Svin (fravænnede smågrise):

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af apramycin-følsom *Escherichia coli*.

Præ-drøvtyggende kalve:

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* og kliniske udbrud forårsaget af *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype *Dublin* (*Salmonella Dublin*) med følsomhed over for apramycin.

Kyllinger:

Behandling af colibacillose forårsaget af apramycin-følsom *Escherichia coli*.

Kaniner:

Behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af apramycin-følsom *Escherichia coli*.

Svin (fravænnede smågrise)

Til støtte for indikationen "behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli*" har indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagt *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

Dataene viste, at MIC₉₀-værdien for apramycin ved europæiske isolater af *E. coli* var 16 µg/ml med en cut-off-værdi på ≥32 µg/ml for vildtypen. De fremlagte data viste også, at resistensen over for apramycin er stigende hos *E. coli*-isolater fra svin, hvorfor "med følsomhed over for apramycin" er blevet føjet til indikationen.

De fremlagte kliniske data viste, at Girolan var effektivt til behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli* ved daglig administration af apramycin i 7 dage i træk i en dosis på 12.500 IE pr. kg kropsvægt (svarende til 22,5 mg produkt/kg kropsvægt).

Præ-drøvtyggende kalve

Til støtte for indikationen "behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli* og kliniske udbrud forårsaget af *Salmonella Dublin*" har indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagt *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

Dataene viste, at MIC₉₀-værdien for apramycin ved europæiske isolater af *E. coli* var 16 µg/ml med en cut-off-værdi på ≥32 µg/ml for vildtypen. De fremlagte data viste også, at resistens over for apramycin ikke er særlig udbredt hos *E. coli*-isolater fra kvæg. Det blev vurderet, at *Salmonella*-stammerne generelt var følsomme over for apramycin (MIC ≤16 µg/ml), og <5% af *Salmonella Dublin*-stammerne var påviseligt resistente over for apramycin.

De fremlagte kliniske data viste, at Girolan var effektivt til behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli* og kliniske udbrud forårsaget af *Salmonella Dublin* ved daglig administration af apramycin i 5 dage i træk i en dosis på 40.000 IE pr. kg kropsvægt (svarende til 72 mg produkt/kg kropsvægt).

Kyllinger

Til støtte for indikationen "behandling af colibacillose" har indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagt *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

Dataene viste, at MIC₉₀-værdien for apramycin ved europæiske isolater af *E. coli* var 8 µg/ml eller mindre, og at andelen af resistens over for apramycin hos *E. coli* fra kyllinger var under 10%.

De fremlagte kliniske data viste, at Girolan var effektivt til behandling af colibacillose ved daglig administration af apramycin i 5 dage i træk i en dosis på 80.000 IE pr. kg kropsvægt (svarende til 144 mg produkt/kg kropsvægt).

Hvad angår anvendelse af Girolan mod *Salmonella*, blev det i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 1177/2006¹⁰ vurderet, at antimikrobielle stoffer ikke bør bruges til bekæmpelse og behandling af *Salmonella* hos fjerkræ, bortset fra i ekstraordinære tilfælde. Derudover fastslår forordning (EU)

nr. 2016/429 (dyresundhedsloven)¹², at medlemsstaterne kan træffe foranstaltninger, hvad angår anvendelse af veterinærlægemidler mod oplyste sygdomme, for at sikre så effektiv forebyggelse eller bekæmpelse af sygdommene som muligt. Europa-Kommissionen skal desuden vedtage delegerede retsakter vedrørende ændringer i den omtalte liste. En sygdom skal medtages på listen, hvis den er blevet vurderet i overensstemmelse med artikel 7. I en videnskabelig udtalelse fra EFSA (2017) er *Salmonella*-infektion hos fjerkræ (*Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum* og *Salmonella arizonae*) således blevet vurderet i henhold til kriterierne i dyresundhedsloven. Ud fra den gennemførte vurdering kan *Salmonella* blive betragtet som egnet til EU-indgriben, jf. artikel 5, stk. 3, i dyresundhedsloven. De vigtigste dyrearter, der skal opføres på listen, er alle arter af tamfjerkræ og vilde arter af navnlig andefugle og hønsefugle. Det fremgår af rapporten, at de udviklede lande sjældent anvender antimikrobielle stoffer i industribesætninger til behandling af *Salmonella pullorum* og *Salmonella gallinarum*, da disse stoffer ikke eliminerer infektionen i besætningerne. I stedet anvendes andre bekæmpelsesforanstaltninger som f.eks. høj biosikkerhed, begrænsning af flytning af dyr og depopulation. Derfor er denne indikation blevet fjernet.

Kaniner

Til støtte for indikationen "behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli*" har indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagt *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data, herunder data fra feltundersøgelser.

De begrænsede MIC-data viste en MIC₉₀-værdi for apramycin på 3,5 µg/ml for *E. coli*-isolater fra kaniner og en andel af resistente stammer på <20%.

De fremlagte kliniske data viste, at Girolan var effektivt til behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* ved daglig administration af apramycin i 5 dage i træk i en dosis på 20.000 IE pr. kg kropsvægt (svarende til 36 mg produkt/kg kropsvægt).

Vurdering af risici

Hvad angår lægemidlets kvalitet, er der fastlagt en målpotens på 552.000 IE/g apramycinsulfat på baggrund af de fremlagte historiske batchdata. Alle forekomster af "g apramycin-aktivitet" eller "måleanordning" er blevet fjernet fra produktinformationen. Derudover er opbevaringstiden blevet reduceret til 18 måneder.

Da de af CVMP anbefalede dosisregimer ikke er blevet øget, og indikationerne ikke er blevet udvidet i forhold til de godkendte indikationer i de fleste produktresuméer, gav vurderingen af sikkerheden for måldyrearterne og brugersikkerheden ikke anledning til nye betænkeligheder. De harmoniserede advarsler og forsigtighedsregler, der foreslås i produktinformationen, blev betragtet som tilstrækkelige til at garantere sikkerheden for lægemidlets brugere.

Der blev fremlagt en række restkoncentrationsundersøgelser, der omfattede de forskellige måldyrearter, og som var af varierende pålidelighed, hvad angår data, undersøgelsesdesign og rapportering og dermed resultater. Harmoniseringen af tilbageholdelsestiderne var baseret på de undersøgelser, der var udført bedst og mest pålideligt.

Den mulige miljørisiko er ikke blevet taget i betragtning i forbindelse med denne indbringelse. Da dosisregimerne og indikationerne ikke er blevet udvidet, er der dog ingen stigning i miljøets eksponering for det aktive stof.

Risiciene ved brug af Girolan er de samme som dem, der generelt tilskrives antimikrobielle stoffer, som anvendes hos dyr til fødevareproduktion, dvs. udvikling af antibiotikaresistens hos målbakterierne, udbredelse af resistente bakterier/resistensfaktorer osv.

Disse risici er ikke entydigt vurderet, men der er reel mulighed for indvirkning på menneskers sundhed gennem krydsresistens mod gantamicin og andre stoffer i gruppen af aminoglykosider. Bakterier hos

mennesker og dyr har de samme resistensdeterminanter. Resistens kan være et direkte problem, når den omfatter zoonotiske patogener som *Campylobacter* og *Enterococcus* eller kan overføres horisontalt til humane patogener via mobile genetiske elementer. Aminoglykosider er anført på WHO's liste (2017)¹⁴ som kritisk vigtige til behandling af visse zoonotiske infektioner hos mennesker (f.eks. *Enterococcus*-infektioner).

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Følgende foranstaltninger begrænser den potentielle risiko for resistensudvikling med betydning for lægemidlets virkning og generel betydning for dyrs og menneskers sundhed:

- Indikationerne begrænses til de indikationer, der er tilstrækkeligt underbygget af effektdata.
- Den harmoniserede produktinformation for Girolan indeholder de nødvendige oplysninger til at sikre risikofri og effektiv anvendelse af lægemidlet.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Det er påvist, at Girolan og det relaterede navn Apralan har effekt i de ovenfor anførte indikationer hos svin (fravænnede smågrise), præ-drøvtyggende kalve, kyllinger (slagtekyllinger) og kaniner.

Brugerrisikoen vurderes at være lav, og der er anført relevante oplysninger i produktinformationen, så brugeren sikres risikofri anvendelse.

Der er fastsat tilfredsstillende tilbageholdelsestider til sikring af forbrugersikkerheden.

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de data, som indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt, vurderer CVMP, at benefit/risk-forholdet stadig er positivt, under forudsætning af, at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen.

4. Revurderingsprocedure

CVMP's afgav den 5. oktober 2017 en udtalelse vedrørende denne indbringelsesprocedure, og indehaverne af markedsføringstilladelse har anmodet om revurdering af CVMP's udtalelse.

Markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelser for ønsket om revurdering blev fremsendt den 18. december 2017.

Revurderingen omfattede produktets opbevaringstid inden anbrud, der blev nedsat fra 3 år til 18 måneder. I sine detaljerede begrundelser for revurdering anmodede indehaveren af markedsføringstilladelse om en opbevaringstid på 24 måneder på grundlag af stabilitetsdata fremlagt under indbringelsen.

Der blev fremlagt data for 36 måneder vedrørende 3 batcher af færdigt produkt i de endelige beholdere (flasker, poser og breve i to forskellige størrelser). De fremlagte data omfatter således et tilstrækkeligt antal batcher af hver af beholdertyperne for hele den anførte opbevaringstid. Testtidspunkterne for disse batcher stemmer ikke alle overens med de gældende retningslinjer, men i alle tilfælde fremlægges der data for mindst 5 tidspunkter i løbet af stabilitetsundersøgelsen, og det er derfor muligt at følge datatendenserne. Analyseresultaterne er vist som % af en målværdi på 552.000 IE/g. Resultaterne viser, at det færdige produkt er stabilt over 36 måneder uden signifikante ændringer i indholdet af aktivt stof. Dette understøttes også af en statistisk analyse fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelse, der påviser, at der ikke sker ændringer i analyseresultaterne over tid. Der er dog ikke angivet nogen opbevaringsbetingelser, hvad angår disse stabilitetsundersøgelser, og det fremgår derfor ikke tydeligt, om de er udført ved 25 °C/60 % relativ fugtighed i overensstemmelse med kravene i "Guideline on

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

stability testing of existing active substances and related finished products" (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)¹⁵. Det fremgår af punkt 6.4 i det godkendte produktresumé for veterinærlægemidlet, at der ikke kræves nogen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring. Dette fravær af forholdsregler vedrørende opbevaring af produktet er baseret på historiske data og var allerede godkendt i de enkelte medlemsstater inden indbringelsen. Der er ikke fremlagt accelererede data under indbringelsesproceduren. Det fremgår ikke klart, om stabilitetsdataene er genereret under kontrollerede forhold eller ej, men med fravær af signifikante ændringer i indholdet af aktivt stof og i betragtning af, at produktet historisk har haft en opbevaringstid på 3 år, vurderes dataene at være tilstrækkelige til at understøtte en opbevaringstid på 2 år for det færdige produkt som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelse.

CVMP's overordnede konklusion efter revurdering

Efter gennemgang af de relevante oplysninger, der blev indsendt under den oprindelige vurderingsprocedure, og de detaljerede begrundelser for revurdering, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelse, vurderer udvalget, at den forrige CVMP-udtalelse bør revideres som følger:

Produktresumé, pkt. 6.3:

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.

Opbevaringstid efter fortynding i drikkevand/mælkeerstatning i henhold til anvisningerne: 24 timer.

For enkeltdosis-pakninger (breve):

Opbevaringstid efter anbrud af den indre emballage: Anvendes straks.

For flerdosis-pakninger (flasker og poser):

Opbevaringstid efter anbrud af den indre emballage: 28 dage.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Begrundelserne fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CVMP henviser til, at formålet med indbringelse af sagen var at opnå harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- CVMP har gennemgået produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen som forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelse under hensyn til alle de indsendte data.

CHMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelserne for Girolan og det relaterede navn Apralan, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

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

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Veterinærlægemidlets (sær)navn

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk til grise, kalve, kyllinger og kaniner

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g indeholder:

Aktivt stof:

Apramycin.....552.000 IE* (som apramycinsulfat)

* IE – internationale enheder

Hjælpestoffer:

Ingen.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk.

Lyst til mellembunt granulært pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Grise (fravænnede), præ-ruminante kalve, kyllinger (slagtekyllinger) og kaniner.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Grise (fravænnede):

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin.

Præ-ruminante kalve:

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* og kliniske udbrud af *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) følsomme for apramycin. Behandling bør baseres på bekræftelse af involverede *Salmonella* serovarianter eller i det mindste epidemiologiske data, der bekræfter den pågældende serovariant.

Kyllinger:

Behandling af colibacillose forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin.

Kaniner:

Behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin. Sygdommens forekomst i besætningen skal bekræftes, før produktet anvendes.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for apramycin.

Bør ikke anvendes til kalve med funktionel vom.

Bør ikke anvendes til dyr med nyrelidelser.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Brugen af veterinærlægemidlet bør baseres på følsomhedstest af bakterier dyrket fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokale (regionale, besætningsniveau) epidemiologiske informationer om følsomheden af bakterien.

Når diagnosen *Salmonella* Dublin stilles i en besætning, bør kontrolmetoder overvejes, inklusiv løbende overvågning af sygdomsstatus, vaccination, smittebeskyttelse og kontrol af transport. Såfremt nationale kontrolprogrammer er tilgængelige bør disse følges.

Anvendelse af veterinærlægemidlet afvigende fra instruktionerne i produktresuméet kan øge prævalensen af bakteriel resistens over for apramycin og kan reducere behandlingseffektiviteten af aminoglykosider pga. risiko for krydsresistens. Der skal tages hensyn til den officielle, nationale og regionale antibiotikapolitik, når veterinærlægemidlet anvendes.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Ved overfølsomhed over for apramycin eller andre aminoglykosider, bør kontakt med lægemidlet undgås. Produktet kan forårsage irritation eller sensibilisering ved hud- eller øjenkontakt eller inhalation.

Undgå kontakt med øjne, hud og slimhinder samt inhalation af støv under tilberedning af medicineret vand/mælk.

Personligt beskyttelsesudstyr i form af handsker, maske, beskyttelsesbriller og beskyttende tøj bør anvendes ved håndtering af lægemidlet.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af øjenkontakt skylles området med rigeligt vand. I tilfælde af kontakt med huden vaskes huden grundigt med vand og sæbe. Søg lægehjælp hvis irritationen fortsætter.

I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

I tilfælde af symptomer efter eksponering såsom udslæt skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Hævelser i ansigt, læber og øjne eller vejtrækningsvanskeligheder er mere alvorlige symptomer og kræver akut lægehjælp.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Ingen kendte.

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Grise:

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation hos søer er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

Kvæg:

Lægemidlet er ikke beregnet til brug under drægtighed eller laktation.

Kaniner:

Orale doser af apramycin indgivet fra 6.-18. dag i drægtigheden (inklusive doser under terapeutisk dosis) har afsløret føtal toksicitet. Må ikke anvendes under drægtighed.

Kyllinger:

Må ikke anvendes hos æglæggende høner eller indenfor 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aminoglykosider kan have en negativ effekt på nyrefunktionen. Indgivelsen af aminoglykosider til dyr, der lider af nedsat nyrefunktion eller i kombination med stoffer, der også påvirker nyrefunktionen, kan derfor udgøre en risiko for forgiftning.

Aminoglykosider kan forårsage neuromuskulær blokade. Det anbefales derfor at tage højde for dette ved bedøvelse af behandlede dyr.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Indgivelsesvej:

Skal indgives via drikkevandet. Drikkesystemer bør være rengjorte og rustfrie for at undgå nedsat aktivitet. Til kalve kan det indgives gennem mælk eller mælkeerstatning.

Dosering:

Grise:

Indgiv 12.500 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 22,5 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 7 sammenhængende dage.

Kalve:

Indgiv 40.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 72 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

Kyllinger:

Indgiv 80.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 144 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

Kaniner:

Indgiv 20.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 36 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

Indtag af medicineret vand afhænger af dyrets kliniske tilstand. For at sikre den rette dosis skal koncentrationen af veterinærlægemidlet tilpasses tilsvarende. Dyrets vægt skal bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Det medicinerede vand bør være den eneste tilgængelige vandkilde. Det medicinerede vand skal fornyes 24 timer efter tilberedning. Opløsninger i mælk og mælkeerstatninger skal tilberedes umiddelbart før anvendelse. Alvorligt syge dyr, der ikke kan drikke, bør gives passende parenteral behandling.

Mængden af produkt (mg) der skal anvendes pr. liter vand eller mælk bør bestemmes ved hjælp af følgende ligning:

$$\frac{\text{Dosis (mg produkt pr. kg legemsvægt pr. dag)} \times \text{gennemsnitlig legemsvægt (kg) af dyr der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt dagligt vandindtag (l/dyr)}} = \text{mg produkt pr. liter drikkevand/mælk}$$

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Grise: Der er ikke påvist bivirkninger hos grise, som fik op til ni gange den anbefalede dosis gennem drikkevandet i 28 dage.

Kalve: Hos kalve, som i 5 dage fik doser på op til 120 mg apramycin/kg legemsvægt gennem mælkeerstatning, påvistes ingen toksisk effekt.

Kyllinger: Hos kyllinger, som fik en enkelt oral dosis på 1.000 mg/kg legemsvægt, sås ingen dødelighed. Hos kyllinger, der fik fem gange den anbefalede dosis i 15 dage, påvistes ingen bivirkninger.

Mulige forgiftningssymptomer kan ses som: blød afføring, diarre, opkast (vægttab, anoreksi o.lign.), nedsat nyrefunktion og påvirkning af centralnervesystemet (nedsat aktivitet, tab af reflekser, kramper etc.). Den anbefale dosis må ikke overskrides.

4.11 Tilbageholdelsestid

Grise:

Kød og indvolde: Nul dage.

Kalve:

Kød og indvolde: 28 dage.

Kyllinger:

Kød og indvolde: Nul dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes indenfor 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

Kaniner:

Kød og indvolde: 0 dage.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: intestinale antiinfectiva, antibiotika.

ATCvet-kode: QA07AA92.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Apramycin er et bredspektret baktericidt aminoglykosid-antibiotikum, som virker ved at binde til 30S underenheden af ribosomet og derved forebygger proteinsyntese og forstyrrer bakteriens membranpermeabilitet. Apramycin har effekt på Gram-negative bakterier (*Salmonella* og *Escherichia coli*).

Resistensmekanismer: Forskellige aminoglykosid 3-N acetyltransferase enzymer (AAC-3) har været forbundet med resistens overfor apramycin. Disse enzymer bidrager med forskellige former for krydsresistens over for andre aminoglykosider. Nogle stammer af *Salmonella* Typhimurium DT104 bærer et konjugativt resistensplasmid mod apramycin ud over resistens mod beta-laktamer, streptomycin, tetracycliner og sulfonamider. Apramycinresistens kan påvirkes af co-selektion (resistens overfor apramycin er blevet beskrevet som værende placeret i det samme mobile genetiske element som andre resistente determinanter i *Enterobacteriaceae*) og krydsresistens (f.eks. med gentamicin).

Resistens som følge af kromosomal resistens er minimal for de fleste aminoglykosider.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Oral indgivelse af apramycin er beregnet til antimikrobiel aktivitet i fordøjelseskanalen; apramycin optages dårligt, men optagelse kan være forhøjet hos unge dyr og hos dyr med en defekt tarmbarriere.

Optagelse:

Optagelsen kan være høj hos nyfødte dyr men aftager hurtigt i løbet af de første leveuger.

Kalve. Serumkoncentrationer er højest efter omkring 6 timer med 2,4 µg/ml efter oral indgift af 40 mg apramycin/kg legemsvægt.

Fordeling, metabolisme og udskillelse:

Apramycin udskilles primært i den aktive form gennem fæces og kun en lille mængde udskilles i urinen.

Grise. Metabolisme i dyret er meget begrænset.

Ved indgift af ^{14}C apramycin i grise på 10 kg blev omkring 83% ^{14}C apramycin genfundet i afføringen og 4% i urinen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Ingen.

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgpakning: 2 år.

Efter fortynding ifølge anvisning: 24 timer.

For enkelt-dosis-pakninger (breve):

Efter første åbning af den indre emballage: Anvendes straks.

For flerdosis-pakninger (flaske og pose):

Efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Den indre emballages art og indhold

4-lags polyethylenterephthalat (PET) / polyethylen / aluminiumfolie / surlyn ionomerbrev, forseget ved varme og tryk. Hvert brev indeholder 1×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 1,8 g produkt. Breve er pakket i kartoner indeholdende 50 breve.

4-lags polyethylenterephthalat (PET) / polyethylen / aluminiumfolie / surlyn ionomerbrev, forseget ved varme og tryk. Hver pose indeholder 2×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 3,6 g produkt. Breve er pakket i kartoner indeholdende 50 breve.

Højdensitets polyethylenflaske med polypropylen skruehætte. Hver flaske indeholder 50×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 91 g produkt.

Blokbundet lamineret papirpose lukket af trykforseglede kæber. Hver pose indeholder 1.000×10^6 IE apramycinsulfat og vægt på 1.812 g produkt.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt.

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldes nationalt.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldes nationalt.

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Kartonæske (brev)****1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk til grise, kalve, kyllinger og kaniner

Apramycin (sulfat)

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

1 g indeholder 552.000 IE apramycin (som apramycinsulfat)

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 breve

5. DYREARTER

Grise, kalve, kyllinger og kaniner

6. INDIKATION(ER)

Læs indlægssedlen før brug.

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen før brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Tilbageholdelsestider:

Grise:

Kød og indvolde: Nul dage.

Kalve:

Kød og indvolde: 28 dage.

Kyllinger:

Kød og indvolde: Nul dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde. Må ikke anvendes indenfor 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

Kaniner:

Kød og indvolde: Nul dage.

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP (måned/år)

Efter fortynding: anvendes indenfor 24 timer.

Efter åbning: Anvendes straks.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaffelse: læs indlægssedlen.

13. TEKSTEN "TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt.

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt.

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

Brev

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk til grise, kalve, kyllinger og kaniner

Apramycin (sulfat)

2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)

1 g indeholder 552.000 IE apramycin (som apramycinsulfat)

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 x 10⁶ IE

2 x 10⁶ IE

4. INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen før brug.

5. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Tilbageholdelsestider:

Grise:

Kød og indvolde: Nul dage.

Kalve:

Kød og indvolde: 28 dage.

Kyllinger:

Kød og indvolde: Nul dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes indenfor 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

Kaniner:

Kød og indvolde: 0 dage.

6. BATCHNUMMER

Lot:

7. UDLØBSDATO

EXP (måned/år)

Efter fortynding anvendes indenfor 24 timer.
Efter åbning: Anvendes straks.

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

B. INDLÆGSSEDDEL

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE –KOMBINERET ETIKET OG INDLÆGSSEDDEL

Flaske (foldeetiket) og pose (etiket)

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Udfyldes nationalt.

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Udfyldes nationalt.

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk til grise, kalve, kyllinger og kaniner

Apramycin (sulfat)

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

1 g indeholder 552.000 IE apramycin (som apramycinsulfat)

Lyst til melleembrunt granulært pulver.

4. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk

5. PAKNINGSSTØRRELSE

50 x 10⁶ IE (flaske)

1.000 x 10⁶ IE (pose)

6. INDIKATIONER

Grise (fravænnede):

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin.

Præ-ruminante kalve:

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* og kliniske udbrud af *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) følsom for apramycin. Behandling bør baseres på bekræftelse af involverede *Salmonella* serovarianter eller i det mindste epidemiologiske data, der bekræfter den pågældende serovariant.

Kyllinger:

Behandling af colibacillose forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin.

Kaniner:

Behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin.
Sygdommens forekomst i besætningen skal bekræftes, før produktet anvendes.

7. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for apramycin.

Bør ikke anvendes til kalve med funktionel vom.

Bør ikke anvendes til dyr med nyrelidelser.

8. BIVIRKNINGER

Ingen kendte.

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

9. DYREARTER

Grise (fravænnede), præ-ruminante kalve, kyllinger (slagtekyllinger) og kaniner.

10. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Indgivelsesvej:

Skal indgives via drikkevandet. Drikkesystemer bør være rengjorte og rustfrie for at undgå nedsat aktivitet.
Til kalve kan det indgives gennem mælk eller mælkeerstatning.

Dosering:

Grise:

Indgiv 12.500 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 22,5 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 7 sammenhængende dage.

Kalve:

Indgiv 40.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 72 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

Kyllinger:

Indgiv 80.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 144 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

Kaniner:

Indgiv 20.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 36 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

11. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Indtag af medicineret vand afhænger af dyrets kliniske tilstand. For at sikre den rette dosis skal koncentrationen af veterinærlægemidlet tilpasses tilsvarende. Dyrets vægt skal bestemmes så præcist som

muligt for at undgå underdosering. Det medicinerede vand bør være den eneste tilgængelige vandkilde. Det medicinerede vand skal fornyes 24 timer efter tilberedning. Opløsninger i mælk og mælkeerstatninger skal tilberedes umiddelbart før anvendelse. Alvorligt syge dyr, der ikke kan drikke, bør gives passende parenteral behandling.

Mængden af produkt (mg) der skal anvendes pr. liter vand eller mælk bør bestemmes ved hjælp af følgende ligning:

$$\frac{\text{Dosis (mg produkt pr. kg legemsvægt pr. dag)} \times \text{gennemsnitlig legemsvægt (kg) af dyr der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt dagligt vandindtag (l/dyr)}} = \text{mg produkt pr. liter drikkevand/mælk}$$

12. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Tilbageholdelsestider:

Grise:

Kød og indvolde: Nul dage.

Kalve:

Kød og indvolde: 28 dage.

Kyllinger:

Kød og indvolde: Nul dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde. Må ikke anvendes indenfor 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

Kaniner:

Kød og indvolde: Nul dage.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

14. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler for dyret:

Brugen af veterinærlægemidlet bør baseres på følsomhedstest af bakterier dyrket fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokale (regionale, besætningsniveau) epidemiologiske informationer om følsomheden af bakterien.

Når diagnosen *Salmonella* Dublin stilles i en besætning, bør kontrolmetoder overvejes, inklusiv løbende overvågning af sygdomsstatus, vaccination, smittebeskyttelse og kontrol af transport. Såfremt nationale kontrolprogrammer er tilgængelige bør disse følges.

Anvendelse af veterinærlægemidlet afvigende fra instruktionerne i produktresuméet kan øge prævalensen af bakteriel resistens for apramycin og kan reducere behandlingseffektiviteten af aminoglykosider pga. risiko for krydsresistens. Der skal tages hensyn til den officielle, nationale og regionale antibiotikapolitik, når veterinærlægemidlet anvendes.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet:

Ved overfølsomhed over for apramycin eller andre aminoglykosider, bør kontakt med lægemidlet undgås. Produktet kan forårsage irritation eller sensibilisering ved hud- eller øjenkontakt eller inhalation.

Undgå kontakt med øjne, hud og slimhinder samt inhalation af støv under tilberedning af medicineret vand/mælk.

Personligt beskyttelsesudstyr i form af handsker, maske, beskyttelsesbriller og beskyttende tøj bør anvendes ved håndtering af lægemidlet.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af øjenkontakt skylles området med rigeligt vand. I tilfælde af kontakt med huden vaskes huden grundigt med vand og sæbe. Søg lægehjælp hvis irritationen fortsætter.

I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

I tilfælde af symptomer efter eksponering såsom udslæt skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Hævelser i ansigt, læber og øjne eller vejrtrækningsvanskeligheder er mere alvorlige symptomer og kræver akut lægehjælp.

Drægtighed og laktation:

Grise:

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation hos søer er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

Kvæg:

Lægemidlet er ikke beregnet til brug under drægtighed eller laktation.

Kaniner:

Orale doser af apramycin indgivet fra 6.-18. dag i drægtigheden (inklusive doser under terapeutisk dosis) har afsløret føtal toksicitet. Må ikke anvendes under drægtighed.

Æglæggende fugle:

Kyllinger:

Må ikke anvendes hos æglæggende høner eller indenfor 4 uger forud for æglægningsperioden begyndelse.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Aminoglykosider kan have en negativ effekt på nyrefunktionen. Indgivelsen af aminoglykosider til dyr, der lider af nedsat nyrefunktion eller i kombination med stoffer, der også påvirker nyrefunktionen, kan derfor udgøre en risiko for forgiftning.

Aminoglykosider kan forårsage neuromuskulær blokade. Det anbefales derfor at tage højde for dette ved bedøvelse af behandlede dyr.

Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt:

Grise: Der er ikke påvist bivirkninger hos grise, som fik op til ni gange den anbefalede dosis gennem drikkevandet i 28 dage.

Kalve: Hos kalve, som i 5 dage fik doser på op til 120 mg apramycin/kg legemsvægt gennem mælkeerstatning, påvistes ingen toksisk effekt.

Kyllinger: Hos kyllinger, som fik en enkelt oral dosis på 1.000 mg/kg legemsvægt, sås ingen dødelighed. Hos kyllinger, der fik fem gange den anbefalede dosis i 15 dage, påvistes ingen bivirkninger.

Mulige forgiftningssymptomer kan ses som: blød afføring, diarre, opkast (vægttab, anoreksi o.lign.), nedsat nyrefunktion og påvirkning af centralnervesystemet (nedsat aktivitet, tab af reflekser, kramper etc.) Den anbefalede dosis må ikke overskrides.

Uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

15. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT
--

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

16. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN
--

DD/MM/YYYY

Udfyldes nationalt.

17. ANDRE OPLYSNINGER

Emballage:

4-lags polyethylenterephthalat (PET) / polyethylen / aluminiumfolie / surlyn ionomerbrev, forseglet ved varme og tryk. Hvert brev indeholder 1×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 1,8 g produkt. Breve er pakket i kartoner indeholdende 50 breve.

4-lags polyethylenterephthalat (PET) / polyethylen / aluminiumfolie / surlyn ionomerbrev, forseglet ved varme og tryk. Hver pose indeholder 2×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 3,6 g produkt. Breve er pakket i kartoner indeholdende 50 breve.

Højdensitets polyethylenflaske med polypropylen skruehætte. Hver flaske indeholder 50×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 91 g produkt.

Blokbundet lamineret papirpose lukket af trykforseglede kæber. Hver pose indeholder 1.000×10^6 IE apramycinsulfat og vægt på 1.812 g produkt.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

18. TEKSTEN "TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

19. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

20. UDLØBSDATO

EXP (måned/år)

Efter fortynding: anvendes indenfor 24 timer.

Efter åbning: anvendes indenfor 28 dage.

21. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)
--

Udfyldes nationalt.

22. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

(brev)

INDLÆGSSEDDEL

Apralan Vet.,

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk til grise, kalve, kyllinger og kaniner

1. **NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Udfyldes nationalt.

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Udfyldes nationalt.

2. **VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>

Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk til grise, kalve, kyllinger og kaniner

3. **ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER**

1 g indeholder 552.000 IE apramycin (som apramycinsulfat)

Lyst til mellembunt granulært pulver.

4. **INDIKATIONER**

Grise (fravænnede):

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin.

Præ-ruminante kalve:

Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* og kliniske udbrud af *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) følsom for apramycin. Behandling bør baseres på bekræftelse af involverede *Salmonella* serovarianter eller i det mindste epidemiologiske data, der bekræfter den pågældende serovariant.

Kyllinger:

Behandling af colibacillose forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin.

Kaniner:

Behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli* følsom for apramycin. Sygdommens forekomst i besætningen skal bekræftes, før produktet anvendes.

5. **KONTRAINDIKATIONER**

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for apramycin.

Bør ikke anvendes til kalve med funktionel vom.

Bør ikke anvendes til dyr med nyrelidelser.

6. BIVIRKNINGER

Ingen kendte.

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Grise (fravænnede), præ-ruminante kalve, kyllinger (slagtekyllinger) og kaniner.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Indgivelsesvej:

Skal indgives via drikkevandet. Drikkesystemer bør være rengjorte og rustfrie for at undgå nedsat aktivitet. Til kalve kan det indgives gennem mælk eller mælkeerstatning.

Dosering:

Grise:

Indgiv 12.500 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 22,5 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 7 sammenhængende dage.

Kalve:

Indgiv 40.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 72 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

Kyllinger:

Indgiv 80.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 144 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

Kaniner:

Indgiv 20.000 IE apramycinsulfat pr. kg legemsvægt (svarende til 36 mg produkt/kg legemsvægt) dagligt i 5 sammenhængende dage.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Indtag af medicineret vand afhænger af dyrets kliniske tilstand. For at sikre den rette dosis skal koncentrationen af veterinærlægemidlet tilpasses tilsvarende. Dyrets vægt skal bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Det medicinerede vand bør være den eneste tilgængelige vandkilde. Det medicinerede vand skal fornyes 24 timer efter tilberedning. Opløsninger i mælk og mælkeerstatninger skal tilberedes umiddelbart før anvendelse. Alvorligt syge dyr, der ikke kan drikke, bør gives passende parenteral behandling.

Mængden af produkt (mg) der skal anvendes pr. liter vand eller mælk bør bestemmes ved hjælp af følgende ligning:

$$\frac{\text{Dosis (mg produkt pr. kg legemsvægt pr. dag)} \times \text{gennemsnitlig legemsvægt (kg) af dyr der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt dagligt vandindtag (l/dyr)}} = \text{mg produkt pr. liter drikkevand/mælk}$$

10. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Tilbageholdelsestider:

Grise:

Kød og indvolde: Nul dage.

Kalve:

Kød og indvolde: 28 dage.

Kyllinger:

Kød og indvolde: Nul dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde. Må ikke anvendes indenfor 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

Kaniner:

Kød og indvolde: Nul dage.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Holdbarhed efter første åbning af beholderen: Anvendes straks.

Holdbarhed efter fortynding i drikkevand/mælkeerstatning ifølge anvisning: 24 timer.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler for dyret:

Brugen af veterinærlægemidlet bør baseres på følsomhedstest af bakterier dyrket fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokale (regionale, besætningsniveau) epidemiologiske informationer om følsomheden af bakterien.

Når diagnosen *Salmonella* Dublin stilles i en besætning, bør kontrolmetoder overvejes, inklusiv løbende overvågning af sygdomsstatus, vaccination, smittebeskyttelse og kontrol af transport. Såfremt nationale kontrolprogrammer er tilgængelige skal disse følges.

Anvendelse af veterinærlægemidlet afvigende fra instruktionerne i produktresuméet kan øge prævalensen af bakteriel resistens for apramycin og kan reducere behandlingseffektiviteten af aminoglykosider pga. risiko for krydsresistens. Der skal tages hensyn til den officielle, nationale og regionale antibiotikapolitik, når veterinærlægemidlet anvendes.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet:

Ved overfølsomhed over for apramycin eller andre aminoglykosider, bør kontakt med lægemidlet undgås.

Produktet kan forårsage irritation eller sensibilisering ved hud- eller øjenkontakt eller inhalation.

Undgå kontakt med øjne, hud og slimhinder samt inhalation af støv under tilberedning af medicineret vand/mælk.

Personligt beskyttelsesudstyr i form af handsker, maske, beskyttelsesbriller og beskyttende tøj bør anvendes ved håndtering af lægemidlet.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af øjenkontakt skylles området med rigeligt vand. I tilfælde af kontakt med huden vaskes huden grundigt med vand og sæbe. Søg lægehjælp hvis irritationen fortsætter.

I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

I tilfælde af symptomer efter eksponering såsom udslæt skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Hævelser i ansigt, læber og øjne eller vejrtrækningsvanskeligheder er mere alvorlige symptomer og kræver akut lægehjælp.

Drægtighed og laktation:

Grise:

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation hos søer er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

Kvæg:

Lægemidlet er ikke beregnet til brug under drægtighed eller laktation.

Kaniner:

Orale doser af apramycin indgivet fra 6.-18. dag i drægtigheden (inklusiv doser under terapeutisk dosis) har afsløret føtal toksicitet. Må ikke anvendes under drægtighed.

Æglæggende fugle:

Kyllinger:

Må ikke anvendes hos æglæggende høner eller inden for 4 uger forud for æglægningsperioden begyndelse.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Aminoglykosider kan have en negativ effekt på nyrefunktionen. Indgivelsen af aminoglykosider til dyr, der lider af nedsat nyrefunktion eller i kombination med stoffer, der også påvirker nyrefunktionen, kan derfor udgøre en risiko for forgiftning.

Aminoglykosider kan forårsage neuromuskulær blokade. Det anbefales derfor at tage højde for dette ved bedøvelse af behandlede dyr.

Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt:

Grise: Der er ikke påvist bivirkninger hos grise, som fik op til ni gange den anbefalede dosis gennem drikkevandet i 28 dage.

Kalve: Hos kalve, som i 5 dage fik doser på op til 120 mg apramycin/kg legemsvægt gennem mælkeerstatning, påvist ingen toksisk effekt.

Kyllinger: Hos kyllinger, som fik en enkelt oral dosis på 1000 mg/kg legemsvægt, sås ingen dødelighed. Hos kyllinger, der fik fem gange den anbefalede dosis i 15 dage, påvist ingen bivirkninger.

Mulige forgiftningssymptomer kan ses som: blød afføring, diarre, opkast (vægttab, anoreksi o.lign.), nedsat nyrefunktion og påvirkning af centralnervesystemet (nedsat aktivitet, tab af reflekser, kramper etc.) Den anbefalede dosis må ikke overskrides.

Uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

DD/MM/YYYY

Udfyldes nationalt.

15. ANDRE OPLYSNINGER

Emballage:

4-lags polyethylenterephthalat (PET) / polyethylen / aluminiumfolie / surlyn ionomerbrev, forseglet ved varme og tryk. Hvert brev indeholder 1×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 1,8 g produkt. Breve er pakket i kartoner indeholdende 50 breve.

4-lags polyethylenterephthalat (PET) / polyethylen / aluminiumfolie / surlyn ionomerbrev, forseglet ved varme og tryk. Hver pose indeholder 2×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 3,6 g produkt. Breve er pakket i kartoner indeholdende 50 breve.

Højdensitets polyethylenflaske med polypropylen skruehætte. Hver flaske indeholder 50×10^6 IE apramycinsulfat og en vægt på 91 g produkt.

Blokbundet lamineret papirpose lukket af trykforseglede kæber. Hver pose indeholder 1.000×10^6 IE apramycinsulfat og vægt på 1.812 g produkt.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.