

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärke der Tierarzneimittel, Zieltierart(en), Art der Anwendung, Zulassungsinhaber in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierarten	Art der Anwendung
Dänemark	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 entsprechend Apramycin 230 mg/ml	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	Kälber, Schweine	Oral
Frankreich	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVABLE	Apramycinsulfat	1 g Pulver enthält 1 g Apramycin (als Apramycinsulfat)	Pulver für Trinkwasserlösungen	Kälber, Schweine, Kaninchen	Oral
Deutschland	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 enthält 500 mg Apramycin als Apramycinsulfat in 2,2 ml entsprechend 1 g Pulver	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	Schweine (Läufer, Ferkel)	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% w/w	Pulver für orale Lösungen	Kälber, Schweine, Hühner	Oral

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierarten	Art der Anwendung
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 enthalten 100 g Apramycinsulfat	Pulver für orale Lösungen	Schweine, Broiler, Kaninchen	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 entsprechend 50 g Apramycinaktivität pro Flasche. Apramycinsulfat entsprechend 1000 g Apramycinaktivität pro Tüte.	Pulver für orale Lösungen	Kälber, Schweine, Hühner	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat entsprechend 50 g Apramycinaktivität pro Flasche. Apramycinsulfat entsprechend 1000 g Apramycinaktivität pro Tüte.	Pulver für orale Lösungen	Kälber, Schweine, Hühner, Kaninchen	Oral
Niederlande	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramycinsulfat	100%	Pulver zur oralen Gabe	Kälber (nicht ruminierend) Schweine, Broiler	Oral

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierarten	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat entsprechend 50 g Apramycinaktivität pro Flasche. Apramycinsulfat entsprechend 1 g Apramycinaktivität pro Beutel. Apramycinsulfat entsprechend 1000 g Apramycinaktivität pro Tüte.	Pulver für orale Lösungen	Kälber, Schweine, Hühner	Oral

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die
Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Girolan und der zugehörigen Bezeichnung Apralan (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Girolan und die zugehörige Bezeichnung Apralan ist ein Pulver zur Verwendung in Trinkwasser/Milch und enthält den Wirkstoff Apramycinsulfat. Apramycin ist ein Breitband-Aminocyclitol-Antibiotikum, das von einem Stamm der *Streptomyces tenebrarius* gebildet wird. Apramycin ist bei minimalen Hemmkonzentrationen (minimum inhibitory concentrations, MIC) bakterizid und wirksam gegen sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien und einige Mykoplasma-Stämme.

Am 24. Juni 2016 reichte Spanien in Einklang mit Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassungsmitteilung bei der Europäischen Arzneimittelagentur („die Agentur“) für Girolan und seine zugehörige Bezeichnung Apralan ein. Die Befassungsmitteilung basierte auf Bedenken bezüglich unterschiedlicher nationaler Entscheidungen, die von EU-Mitgliedstaaten getroffen wurden und die zu Diskrepanzen in der Produktinformation hinsichtlich z. B. der Zielart, Indikationen für die Verwendung, Posologie (Dosierung und Dauer) und Wartezeiten geführt hatten. Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde beauftragt, eine Stellungnahme zu diesem Thema abzugeben und die Produktinformation für Girolan und der zugehörigen Bezeichnung Apralan (nachfolgend als Girolan bezeichnet) zu harmonisieren.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Der CVMP stellte fest, dass in der gesamten Produktinformation von Girolan der Wirkstoff als „g der Apramycinaktivität“ ausgedrückt wurde. Dies galt als nicht akzeptabel, da die Stärke des Wirkstoffs in „IE/g Produkt“ angegeben werden muss, weil der Assay mithilfe einer mikrobiologischen Methode bestimmt wurde. Auf der Grundlage historischer Chargendaten wurde die Zielstärke von 552 000 IE/g Apramycin festgelegt und alle Verweise auf „g der Apramycinaktivität“ in der Produktinformation wurden mit dem Äquivalent in IE/g Produkt ersetzt. Darüber hinaus wurde in einigen Mitgliedstaaten ein Messgerät zur Verabreichung von Girolan zugelassen. Auch dies galt als nicht akzeptabel, da die Dosierung nach Produktgewicht als am angemessensten in Bezug auf die Reproduzierbarkeit der Dosis erachtet wurde. Aus diesem Grund wurde jeder Bezug zu einem Messgerät aus der Produktinformation gestrichen. Unter Berücksichtigung der bereitgestellten Daten und in Einklang mit der „Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)“ [Anleitungshinweise zum Beginn der Haltbarkeitsdauer der fertigen Darreichungsform]¹ wurde darüber hinaus die Haltbarkeitsdauer für Tierarzneimittel, die 3 Jahre betragen hatte, auf 18 Monate verkürzt.

Schweine (Absetzferkel)

Schweine wurden als Zielart für alle von diesem Befassungsverfahren betroffenen Produkte mit der nachfolgenden vorgeschlagenen Indikation zugelassen: „Behandlung bakterieller Enteritis, die durch apramycinempfindliche *Escherichia coli* verursacht wurde“. Zur Untermauerung legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Die Berechnung der MIC₉₀-Werte für Apramycin gegen *E. coli* aus Schweinen ergab in einer großen pan-europäischen Studie den Wert 16 µg/ml. Diese Daten stehen im Einklang mit der veröffentlichten Literatur. Es wurde ein Wildtyp-Cut-off-Wert von ≥32 µg/ml für *E. coli*, die aus Schweinen stammen,

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

vorgeschlagen. Jüngere Daten aus klinischen Isolatstudien aus verschiedenen europäischen Ländern ergaben, dass der Anteil der Resistenz von *E. coli* gegen Apramycin ansteigt. In einigen Studien wurden bei Agardiffusionstests (bis zu 82,1%) Resistenz-Prozentsätze von 38% (MIC-Daten) oder auch höher festgestellt.

In Bezug auf Feldstudien wurden 23 Studien vorgelegt, in denen Girolan als lösliches Pulver zur Behandlung der Colibacillose bei Absetzferkeln verwendet wurde. Diese Studien wurden in Griechenland, Italien, Spanien, dem Vereinigten Königreich, den USA und Kanada durchgeführt. In den Studien wurden die Wirkungen von Apramycin-Dosierungen im Trinkwasser zwischen 3,45 mg/kg Körpergewicht/Tag und 75 mg/kg Körpergewicht/Tag an drei, fünf oder sieben aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Apramycin erwies sich als wirksam, wie anhand von Messungen einer verstärkten Gewichtszunahme, verbesserter Fütterungseffizienz, Verringerung der Mortalitätsrate und Verringerung der Schwere der Diarrhoe und der klinischen Anzeichen gezeigt werden konnte. Die tägliche Verabreichung von Apramycin in einer Dosis von 12 500 IE Apramycin pro kg Körpergewicht (entspricht 22,5 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht) über das Trinkwasser an sieben Tagen erwies sich als wirksame Methode zur Kontrolle der Colibacillose bei Absetzferkeln.

Es sei darauf hingewiesen, dass Girolan in einigen Mitgliedstaaten auch zur Verwendung gegen Salmonellen bei Schweinen zugelassen ist. Allerdings entschied der Inhaber der Zulassung diese Indikation zu streichen, da sie nicht gestützt werden konnte. Der CVMP akzeptierte diese Streichung von Salmonellen.

In Bezug auf die Wartezeit deuteten die Daten zur Rückstandsdepletion darauf hin, dass Apramycin nach einer oralen Verabreichung im Allgemeinen nicht gut vom Darm absorbiert wird, was mit den in der veröffentlichten Literatur erhältlichen Informationen übereinstimmt. Daher wurde die vorgeschlagene Wartezeit von null Tagen für Schweinefleisch und Innereien als akzeptabel betrachtet.

Saugkälber

Die Verwendung bei Kälbern wurde in Dänemark, Frankreich, Irland, den Niederlanden, Portugal, Spanien und dem Vereinigten Königreich zugelassen. Zur Unterstützung der vorgeschlagenen Indikation „Behandlung bakterieller Enteritis, die durch *Escherichia coli* verursacht wurde, und klinische Ausbrüche, die durch *Salmonella enterica* ssp. *enterica* Serovar Dublin verursacht wurden, welche apramycinempfindlich sind“ legte der Inhaber der Zulassung In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Die Berechnung der MIC₉₀-Werte für Apramycin gegen *E. coli* aus Kälbern ergab in einer großen pan-europäischen Studie den Wert 16 µg/ml. Diese Daten stehen im Einklang mit den Informationen, die in der veröffentlichten Literatur verfügbar sind. Es wurde ein Wildtyp-Cut-off-Wert von ≥ 32 µg/ml für *E. coli*, die aus Kälbern stammen, vorgeschlagen. Weitere Daten aus klinischen Isolatstudien aus verschiedenen europäischen Ländern ergaben, dass der Anteil der Resistenz von *E. coli* gegen Apramycin bis zu 12% beträgt.

Es wurde zwar berücksichtigt, dass Salmonellen-Stämme generell apramycinempfindlich sind (MIC ≤ 16 µg/ml), aber es sei darauf hingewiesen, dass nur Salmonellen-Ausbrüche mit klinischen Anzeichen (die im Falle von Kälbern von *Salmonella* Dublin verursacht werden) mit Apramycin behandelt werden sollten. Weitere Daten, die 2014 vorgelegt wurden, deuten darauf hin, dass *Salmonella* Dublin überwiegend auf Apramycin reagierten (96,5% der Isolate, die empfindlich auf alle Antimikrobiotika der Liste reagierten, einschließlich Apramycin).

Sieben Studien wurden als verblindete Studien in Griechenland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. An diesen Studien waren männliche Kälber im Alter von etwa einer Woche beteiligt, die eine natürliche *E. coli* und/oder *Salmonella* spp.-Infektion hatten. Apramycin wurde in einer Dosis von 0, 20 und 40 mg Apramycinaktivität pro kg Körpergewicht einmal täglich über fünf

aufeinanderfolgende Tage verabreicht. Alle Kälber wurden täglich einer vollständigen klinischen Untersuchung während mindestens der ersten Woche jeder Studie unterzogen. Apramycin, das den Kälbern oral einmal täglich fünf Tage lang in einer Dosis von 20 mg Apramycin/kg Körpergewicht bzw. 40 mg Apramycin/kg Körpergewicht verabreicht wurde, war wirksam bei der Verringerung der Mortalität. Überlebende Kälber in der unbehandelten Kontrollgruppe nahmen im betreffenden Zeitraum von zwölf Tagen nicht an Gewicht zu. Demgegenüber zeigten die überlebenden Tiere in der behandelten Gruppe einen deutlichen Anstieg der durchschnittlichen täglichen Gewichtszunahme. Der klinische Gesamtwert in der Gruppe mit 40 mg Apramycin/kg Körpergewicht verbesserte sich schneller als in der Gruppe mit 20 mg Apramycin/kg Körpergewicht. Der Wert dieser Gruppe verbesserte sich schneller als in der Gruppe mit 0 mg Apramycin/kg Körpergewicht. Alle Bakterien, die von behandelten und unbehandelten Tieren isoliert wurden, waren empfindlich auf 16 µg/ml oder weniger Apramycin. Die orale Verabreichung von Apramycin in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht oder 40 mg/kg Körpergewicht an fünf aufeinanderfolgenden Tagen erwies sich als wirksam bei der Behandlung von Colibacillose und Salmonellose bei jungen Kälbern unter Feldbedingungen.

In Bezug auf Salmonellen wurde eine Reihe von 27 weiteren Experimenten mit Kälbern durchgeführt. 15 davon waren therapeutisch und 12 prophylaktisch. An diesen Studien waren Kälber beteiligt, die zwischen ein und drei Tage alt waren und experimentell mit entweder *Salmonella* Dublin oder *Salmonella* Typhimurium infiziert worden waren, den häufigsten Serovaren von *Salmonella* ssp. bei Rindern. Die Dosierungen der verwendeten Apramycinbase bzw. des Apramycinsulfats betrugen 0, 5,5, 11, 22 und/oder 44 mg/kg Körpergewicht/Tag über fünf oder zehn aufeinanderfolgende Tage. Die Mortalität war das Hauptkriterium für die Wirksamkeit. Die aus diesen Studien gewonnenen Ergebnisse zeigten, dass sowohl für die Behandlung als auch zur Vorbeugung einer experimentellen Salmonellose bei Kälbern Apramycinsulfat und Apramycinbase gleichermaßen wirksam sind. Die Behandlung ergab eine fast lineare Dosis/Wirkung beim prozentualen Überleben bei Apramycindosierungen von bis zu 22 mg/kg Körpergewicht. Es wurde gezeigt, dass 22 bis 44 mg Apramycin pro kg Körpergewicht über fünf bis zehn aufeinanderfolgende Tage eine wirksame Therapie gegen experimentelle Salmonellose bei Kälbern darstellte.

Der CVMP berücksichtigte, dass die Anwendung von Antimikrobiotika bei Salmonellen den selektiven Druck erhöhen und die potentielle antimikrobielle Resistenzverbreitung fördern würde. Selbst an den Wirt angepasste Serovare (wie *Salmonella* Dublin) können eine Krankheit beim Menschen verursachen (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³). Daher müssen bei der Anwendung von Antimikrobiotika bei der Lebensmittelerzeugung dienenden Tieren die zoonotische Rolle von Salmonellen und die Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit berücksichtigt werden (EFSA und ECDC, 2016⁴). Obwohl anerkannt wird, dass *Salmonella* Dublin eine ungewöhnliche Ursache einer Salmonellose beim Menschen ist, kann eine Infektion schwerwiegend sein.

Allerdings verweisen neuere Veröffentlichungen in der wissenschaftlichen Fachliteratur darauf, dass die Krankheit in Europa bei Rindern auftritt, z. B. in Irland (O'Leary, 2014⁵) und im Vereinigten Königreich (Henderson und Mason, 2017⁶). Apramycin erwies sich bei der Behandlung von Salmonelleninfektionen bei Kälbern als wirksam, bei denen die Anwendung die Mortalität verringerte, und kann daher aus Tierschutzgründen gerechtfertigt werden. Darüber hinaus herrscht Übereinstimmung, dass Apramycin

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 Husband 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

im Vergleich zur potentiellen Anwendung gefährlicherer Antimikrobiotika wie Fluoroquinolonen die bevorzugte Option ist. Aus diesem Grund hält der CVMP es für gerechtfertigt, die Indikation für *Salmonella* Dublin für Girolan beizubehalten. Diesbezüglich wurde es als notwendig erachtet, in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren“ folgende Sätze hinzuzufügen: „*Sollte auf dem Bauernhof die Diagnose Salmonella Dublin gestellt werden, müssen Kontrollmaßnahmen wie die kontinuierliche Überwachung des Krankheitsstatus, Impfung, Biosicherheit und Bewegungskontrolle in Betracht gezogen werden. Im Falle von vorhandenen nationalen Kontrollprogrammen müssen diese eingehalten werden.*“

Die vereinbarte harmonisierte Dosis für beide Indikationen war 40 000 IE Apramycin pro kg Körpergewicht (entspricht 72 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht) täglich über fünf aufeinanderfolgende Tage.

In Bezug auf die Wartezeit wurde nur eine der vorgelegten Rückstandsdepletionsstudien als geeignet erachtet, um einer statistischen Analyse unterzogen zu werden. Die Dosis, Art und Häufigkeit der Verabreichung sind jene, die in der Produktinformation vorgeschlagen wurden. Aufgrund dieser Studie wurde eine Wartezeit von 28 Tagen für Kalbfleisch und Innereien festgelegt, welche von den anderen vorgelegten Referenzen bestätigt wird.

Hühner

Die Verwendung bei Hühnern wurde in Irland, Italien, den Niederlanden, Portugal, Spanien und dem Vereinigten Königreich zugelassen. Die vorgeschlagene Indikation war „Behandlung von Colibacillose, die von *Escherichia coli* und nicht zoonotischen Salmonellen (*Salmonella* Pullorum und *Salmonella* Gallinarum) verursacht wird, welche apramycinempfindlich sind“. Zur Untermauerung dieser Indikation legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

In verschiedenen europäischen Überwachungsprogrammen reagierten *E. coli*-Isolate aus Hühnern empfindlich auf Apramycin. Die MIC₉₀ betrug maximal 8 µg/ml. Der CVMP verwies auf Daten aus klinischen Isolatstudien aus verschiedenen europäischen Ländern, welche ergaben, dass der Anteil der Resistenz von *E. coli* gegen Apramycin unter 10% liegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat zwölf Feldstudien zur Unterstützung der Wirksamkeit für die Indikation gegen *E. coli* vorgelegt. Diese wurden in Griechenland, Italien und Jordanien mit 27-29 Tage alten Masthähnchen aus kommerziellen Farmen mit natürlichen *E. coli*-Infektionen durchgeführt. In allen Studien wurden die Tiere untersucht, um die Diagnose vor der Einleitung der Behandlung zu bestätigen. Sofern es möglich war, wurden Empfindlichkeitstests und Serotypisierungen der bakteriellen Isolate durchgeführt. Die gewonnenen Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Mortalität zwischen allen mit Apramycin behandelten Gruppen und den nicht behandelten Kontrollgruppen. Eine Beziehung zwischen Dosis/Ansprechen wurde eindeutig in Bezug auf die Mortalitätsrate beobachtet.

In dieser Hinsicht ist zu beachten, dass Colibacillose bei Hühnern im Wesentlichen eine systemische Infektion ist, die verschiedene Organe befällt und hauptsächlich über die Atemwege in den Körper gelangt. Obwohl die Atemwege als bedeutsamer Ort des Befalls gelten, wird davon ausgegangen, dass Antimikrobiotika an der Infektionsstelle wirken. Demzufolge sollte berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeit des Produktes durch mehrere Studien unterstützt wurde, in denen das Tierarzneimittel zur Behandlung und nicht zur Vorbeugung angewendet wurde. In diesen Studien wurden die Tiere untersucht, um die Diagnose vor Beginn der Behandlung zu bestätigen – bakteriologisch und mit Läsionen in verschiedenen Organen. Die Behandlung senkte die Mortalität und bei Tierkadavern fehlten

die Läsionen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorgelegte Dokumentation die therapeutische Anwendung von Girolan gegen Colibacillose bei Hühnern unterstützt.

In Bezug auf die Indikation bei Salmonellen belegen jüngere Daten eine gute Empfindlichkeit auf Apramycin bei *Salmonella* spp. Allerdings stammen die einzigen Daten spezifisch für *Salmonella* Gallinarum aus Nigeria (Agabje *et al.*, 2010⁷) und Korea (Kang *et al.*, 2010⁸) und die epidemiologische Situation in Europa kann anders sein. Es wurden keine Daten für *Salmonella* Pullorum vorgelegt. Es waren keine jüngeren Daten über die Empfindlichkeit von *Salmonella* Gallinarum- oder *Salmonella* Pullorum-Isolaten verfügbar, welche in klinischen Fällen in Europa gesammelt wurden, da die von diesen Serovaren verursachte Salmonellose seit 2007 nicht mehr in Europa festgestellt wurde.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Feldstudie mit Hühnern, die künstlich mit *Salmonella* Pullorum infiziert worden waren, vor. Das Ziel war, die Wirksamkeit von Apramycinsulfat zu bewerten, das über das Trinkwasser fünf aufeinanderfolgende Tage lang in Dosierungen von 75, 150 und 225 mg/Liter zur Behandlung dieser Infektionen verabreicht wurde. Aus diesen Studien konnte geschlossen werden, dass *Salmonella* Pullorum-Infektionen mit Apramycin unter Kontrolle gebracht werden können. Wiederum wurden keine Daten für *Salmonella* Gallinarum vorgelegt, das angesichts dieser Tatsache nicht weiter für diese Indikation in Betracht gezogen wurde.

Salmonellen sind die mit am häufigsten auftretenden Mikroorganismen, die lebensmittelbedingte Zoonosen-Ausbrüche und -Fälle in Europa beim Menschen bewirken (EFSA und ECDC, 2016⁴). In europäischen Kontrollprogrammen für Salmonellen in Geflügel in Europa lag der Schwerpunkt auf *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow und *Salmonella* Infantis als den fünf häufigsten Serovaren einer menschlichen Salmonellose (Verordnung (EG) Nr. 2160/2003⁹). Gemeinhin sind diese fünf Serovare in den nationalen Kontrollprogrammen, die für Geflügel in Europa eingerichtet wurden, als zoonotisch bekannt. Gemäß Verordnung (EG) Nr. 1177/2006¹⁰ sollten Antimikrobiotika aufgrund der Risiken für die öffentliche Gesundheit, die mit der Entwicklung, Selektion und Resistenzausbreitung verbunden sind, nicht Teil der nationalen Kontrollprogramme für Salmonellen sein. Trotzdem wird eine Erkrankung, die durch *Salmonella* Pullorum verursacht wird, als außergewöhnlicher Umstand erachtet, der eine Behandlung (oder Schlachtung) klinisch befallener Bestände erfordern würde. Dies entspricht den Angaben in der Verordnung (EG) Nr. 2160/2003⁹ und basiert auf der Stellungnahme der EFSA (2004).¹¹

Allerdings besagt dasselbe EFSA-Dokument auch:

- Jede Verwendung von Antimikrobiotika bei Geflügel erhöht das Risiko des Auftretens und der Verbreitung der Resistenz zoonotischer Bakterien wie *Salmonella* spp.
- Im Allgemeinen ist die Anwendung von Antimikrobiotika aus der Sicht der Lebensmittelsicherheit/öffentlichen Gesundheit zur Kontrolle von *Salmonella* spp. bei Geflügel nicht sehr gerechtfertigt. Bei jeder Verwendung im Falle von außergewöhnlichen Umständen aus Gründen der Tiergesundheit und des Tierschutzes müssen die Konsequenzen für die öffentliche Gesundheit berücksichtigt werden.

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

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

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

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

¹¹ EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. The EFSA Journal (2004) 115, 1-76¹² Regulation (EU) 2016/429 of the European Parliament and of the Council on transmissible animal diseases and amending and repealing certain acts in the area of animal health ('Animal Health Law') – [link](#)

- Die Anwendung von Antimikrobiotika ist niemals vollständig wirksam für die Kontrolle von *Salmonella* ssp., weil es nicht möglich ist, alle Organismen von einer infizierten Herde zu entfernen.
- Sollten Antimikrobiotika in Zuchtherden oder der direkten Nachkommenschaft angewendet werden, besteht ein Risiko, dass sich etwaige resistente, selektierte Bakterien auf mehrere Herden durch Kontamination von Bruteiern oder der Brutumgebung verbreiten können.
- Es wurden keine spezifischen Vorteile für die Verwendung von Antimikrobiotika im Fall von fleischproduzierenden Beständen identifiziert. Die antimikrobielle Behandlung von fleischproduzierenden Vögeln erhöht das Risiko einer Kadaverkontamination mit resistenten *Salmonella* ssp. und *Campylobacter* spp. sowie resistenten Kommensalbakterien, die ebenfalls Resistenzgene gegen andere Bakterien übertragen können.
- Sollte bereits eine antimikrobielle Resistenz bestehen, sich entwickeln oder erworben werden, verstärkt die Verwendung von Antimikrobiotika zur Behandlung von klinisch infizierten Beständen, zur Vorbeugung einer Salmonelleninfektion oder zur Behandlung von infizierten Beständen ohne klinische Anzeichen die Selektion und Verbreitung resistenter Bakterienstämme durch die gesamte Produktionspyramide hindurch.

Darüber hinaus wird in Artikel 46 von Verordnung (EU) Nr. 2016/429 („Tiergesundheitsrecht“)¹², in der Regeln zur Vorbeugung und Kontrolle von an Tiere und Menschen übertragbare Tierkrankheiten festgelegt werden, dargelegt, dass die Mitgliedstaaten Maßnahmen in Bezug auf die Verwendung von Tierarzneimitteln für gelistete Seuchen ergreifen können, um die wirksamste Vorbeugung oder Bekämpfung dieser Seuchen zu gewährleisten, sofern diese Maßnahmen angemessen oder notwendig sind. Diese Maßnahmen können beispielsweise Verbote und Beschränkungen der Verwendung von Tierarzneimitteln umfassen. Zoonotische Salmonellenerkrankungen werden in dieser Verordnung aufgeführt. Darüber hinaus wird die Europäische Kommission diesbezüglich delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 264 in Bezug auf Änderungen der bezeichneten Liste annehmen. Eine Krankheit wird in die Liste aufgenommen, wenn sie in Einklang mit Artikel 7 beurteilt wurde. Dahingehend wurde in einer neueren Stellungnahme der EFSA (Juni 2017)¹³ eine Salmonelleninfektion bei Geflügel (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum und *Salmonella* arizonae) in Einklang mit den Kriterien des Tiergesundheitsrechts beurteilt. Gemäß der durchgeführten Beurteilung können Salmonellen als geeignet gelten, in die Liste für eine Intervention durch die Union aufgenommen zu werden, wie in Artikel 5 Absatz 3 des Tiergesundheitsrechts dargelegt ist. Die Haupttierarten, die aufgelistet werden müssen, sind alle Arten einheimischen Geflügels sowie wilde Arten hauptsächlich der Gänsevögel (Anseriformes) und Hühnervögel (Galliformes). Im Bericht wird angegeben, dass Antimikrobiotika in entwickelten Ländern selten in kommerziellen Herden zur Behandlung von *Salmonella* Pullorum oder *Salmonella* Gallinarum verwendet werden, da sie die Infektion in den Herden nicht eliminieren. Stattdessen werden andere Kontrollmaßnahmen wie hohe Biosicherheit, Einschränkung der Bewegungsfreiheit und Entvölkerung eingesetzt.

Aus diesem Grund schloss der CVMP, dass die Indikation für die Behandlung von Salmonellen bei Geflügel nicht gerechtfertigt ist und aus der Produktinformation für Girolan gestrichen werden sollte.

In Bezug auf Wartezeiten für Hühnerfleisch und Innereien wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Reihe von Rückstandsdepletionsstudien vorgelegt. Alle Studien waren mit

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](#)

der in der Produktinformation vorgeschlagenen Höchstdosis durchgeführt worden. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen wurde die vorgeschlagene Wartezeit von null Tagen für Hühnerfleisch und Innereien als akzeptabel erachtet.

Kaninchen

Die Verwendung bei Kaninchen wurde in Frankreich, Italien und Spanien zugelassen. Zur Unterstützung der vorgeschlagenen Indikation „Behandlung und Metaphylaxe bakterieller Enteritis, die durch *Escherichia coli*, die apramycinempfindlich sind, verursacht wurde“ legte der Inhaber der Zulassung In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Die begrenzten Daten zur minimalen Hemmkonzentration (MIC) verwiesen auf eine MIC₉₀ für Apramycin von 3,5 µg/ml für *E. coli*-Isolate, die aus Kaninchen stammen, und einen Anteil von <20% resistenter Stämme.

Es wurde eine kürzlich durchgeführte klinische Feldpivotstudie vorgelegt. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchgeführt. In dieser blinden, randomisierten Studie wurde Girolan, das in einer Dosis von 20 000 IE Apramycin pro kg Körpergewicht (entspricht 36 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht) täglich über fünf aufeinanderfolgende Tage verabreicht wurde, mit einer Kontrollgruppe verglichen, die ein Referenzprodukt, das Colistin in einer Dosis von 10 000 IE Colistin/kg Körpergewicht/Tag enthielt, bekam. Das Vorhandensein von *E. coli* wurde mittels früherer bakteriologischer oder klinischer Ergebnisse nachgewiesen und in Proben, die von Kaninchen, die nach dem Einschluss getötet oder tot aufgefunden wurden, bestätigt. Die Behandlungsphase wurde zwei Wochen nach dem Absetzen eingeleitet, als die Anzeichen der Colibacillose eindeutig festgestellt worden waren. Nach Beginn der Medikation stieg die kumulative Mortalität ähnlich an und es gab keine Nicht-Unterlegenheitsergebnisse in der Apramycingruppe gegenüber der Colistingruppe. Aus diesem Grund schloss der CVMP, dass die vorgeschlagene Indikation gerechtfertigt ist.

In Bezug auf die Wartezeit deuteten die Daten zur Rückstandsdepletion darauf hin, dass Apramycin nach einer oralen Verabreichung im Allgemeinen nicht gut vom Darm absorbiert wird, was mit der Posologie in der Produktinformation übereinstimmt. Daher wurde die vorgeschlagene Wartezeit von null Tagen für Kaninchenfleisch und Innereien als akzeptabel erachtet.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Diese Nutzen-Risiko-Bewertung wird im Zusammenhang mit Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG durchgeführt und hat im Rahmen dieses Verfahrens den Zweck, eine Harmonisierung der Zulassungsbedingungen für das Tierarzneimittel Girolan innerhalb der EU zu erreichen. Die Befassung führt zu einer vollständigen Harmonisierung der Produktinformation. Diese Bewertung konzentriert sich auf Aspekte im Zusammenhang mit der Harmonisierung, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen könnten.

Girolan ist ein Pulver zur Verwendung in Trinkwasser/Milch und enthält den Wirkstoff Apramycinsulfat. Apramycin ist ein Breitband-Aminocyclitol-Antibiotikum, das von einem Stamm der *Streptomyces tenebrarius* gebildet wird. Apramycin ist bei minimalen Hemmkonzentrationen bakterizid und wirksam gegen sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien und einige Mykoplasma-Stämme.

Bewertung des Nutzens

Die folgenden Anwendungsgebiete für Girolan und zugehörige Bezeichnungen können auf Grundlage der vorgelegten Daten gestützt werden:

Schweine (Absetzferkel):

Die Behandlung bakterieller Enteritis, die durch apramycinempfindliche *Escherichia coli* verursacht wurde.

Saugkälber:

Die Behandlung bakterieller Enteritis, die durch apramycinempfindliche *Escherichia coli* verursacht wurde, und klinische Ausbrüche, die durch ebenfalls apramycinempfindliche *Salmonella enterica* ssp. *enterica* Serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) verursacht wurden.

Hühner:

Die Behandlung von Colibacillose, die durch apramycinempfindliche *Escherichia coli* verursacht wurde.

Kaninchen:

Die Behandlung und Metaphylaxe bakterieller Enteritis, die durch apramycinempfindliche *Escherichia coli* verursacht wurde.

Schweine (Absetzferkel)

Zur Stützung der Indikation zur Behandlung der durch *E. coli* verursachten bakteriellen Enteritis legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Die MIC₉₀ der europäischen *E. coli*-Isolate für Apramycin erwies sich als 16 µg/ml mit einem Wildtyp-Cut-off-Wert von ≥32 µg/ml. Die vorgelegten Daten deuteten auch darauf hin, dass die Resistenz gegen Apramycin unter *E. coli*-Isolaten aus Schweinen ansteigt, daher wurde der Begriff „apramycinempfindlich“ zur Indikation hinzugefügt.

Die vorgelegten klinischen Daten zeigten, dass Girolan wirksam bei der Behandlung der durch *E. coli* verursachten bakteriellen Enteritis war, wenn es in einer Dosis von 12 500 IE Apramycin pro kg Körpergewicht (entspricht 22,5 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht) täglich über sieben aufeinanderfolgende Tage verabreicht wurde.

Saugkälber

Zur Stützung der Indikation zur Behandlung der durch *E. coli* verursachten bakteriellen Enteritis und der durch *Salmonella* Dublin verursachten klinischen Ausbrüche legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Die MIC₉₀ der europäischen *E. coli*-Isolate für Apramycin erwies sich als 16 µg/ml mit einem Wildtyp-Cut-off-Wert von ≥32 µg/ml. Die vorgelegten Daten deuteten auch darauf hin, dass die Resistenz gegen Apramycin bei *E. coli*-Isolaten aus Rindern nicht sehr häufig ist. Salmonellenstämme wurden im Allgemeinen als apramycinempfindlich erachtet (MIC ≤16 µg/ml) und <5% der *Salmonella* Dublin-Stämme erwiesen sich als apramycinresistent.

Die vorgelegten klinischen Daten zeigten, dass Girolan wirksam bei der Behandlung der durch *E. coli* verursachten bakteriellen Enteritis und der durch *Salmonella* Dublin verursachten klinischen Ausbrüche war, wenn es in einer Dosis von 40 000 IE Apramycin pro Kilogramm Körpergewicht (entspricht 72 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht) täglich über fünf aufeinanderfolgende Tage verabreicht wurde.

Hühner

Zur Stützung der Indikation zur Behandlung von Colibacillose legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Die MIC₉₀ der europäischen *E. coli*-Isolate für Apramycin erwies sich als höchstens 8 µg/ml und der Resistenzanteil der *E. coli* aus Hühnern gegen Apramycin lag unter 10%.

Die vorgelegten klinischen Daten zeigten, dass Girolan wirksam bei der Behandlung von Colibacillose war, wenn es in einer Dosis von 80 000 IE Apramycin pro kg Körpergewicht (entspricht 144 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht) täglich über fünf aufeinanderfolgende Tage verabreicht wurde.

In Bezug auf die Anwendung von Girolan gegen Salmonellen wurde in Betracht gezogen, dass Antimikrobiotika in Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 1177/2006¹⁰ nicht zur Kontrolle und Behandlung von Salmonellen bei Geflügel verwendet werden sollten, mit Ausnahme von außergewöhnlichen Umständen. Darüber hinaus ist in Verordnung (EU) Nr. 2016/429 („Tiergesundheitsrecht“)¹² festgelegt, dass Mitgliedstaaten Maßnahmen in Bezug auf die Verwendung von Tierarzneimitteln für gelistete Krankheiten ergreifen können, um die wirksamste Vorbeugung oder Kontrolle dieser Krankheiten sicherzustellen. Darüber hinaus wird die Europäische Kommission diesbezüglich delegierte Rechtsakte in Bezug auf Änderungen der bezeichneten Liste annehmen. Eine Krankheit wird in die Liste aufgenommen, wenn sie in Einklang mit Artikel 7 beurteilt wurde. In diesem Sinne wurde die wissenschaftliche Stellungnahme (2017) der EFSA¹³ zur Salmonelleninfektion bei Geflügel (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* und *Salmonella arizonae*) in Einklang mit den Kriterien des Tiergesundheitsrechts beurteilt. Gemäß der durchgeführten Beurteilung können Salmonellen als geeignet gelten, in die Liste für eine Intervention durch die Union aufgenommen zu werden, wie in Artikel 5 Absatz 3 des Tiergesundheitsrechts dargelegt ist. Die Haupttierarten, die aufgelistet werden müssen, sind alle Arten einheimischen Geflügels sowie wilde Arten hauptsächlich der Gänsevögel (Anseriformes) und Hühnervögel (Galliformes). Im Bericht wird angegeben, dass Antimikrobiotika in entwickelten Ländern selten in kommerziellen Herden zur Behandlung von *Salmonella Pullorum* oder *Salmonella Gallinarum* verwendet werden, da sie die Infektion in den Herden nicht eliminieren. Stattdessen werden andere Kontrollmaßnahmen wie hohe Biosicherheit, Einschränkung der Bewegungsfreiheit und Entvölkerung eingesetzt. Aus diesem Grund wurde die Indikation gestrichen.

Kaninchen

Zur Stützung der Indikation zur Behandlung und Metaphylaxe der durch *E. coli* verursachten bakteriellen Enteritis legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Die begrenzten Daten zur minimalen Hemmkonzentration (MIC) verwiesen auf eine MIC₉₀ für Apramycin von 3,5 µg/ml für *E. coli*-Isolate, die aus Kaninchen stammen, und einen Anteil von <20% resistenter Stämme.

Die vorgelegten klinischen Daten zeigten, dass Girolan wirksam bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *Escherichia coli* verursachten bakteriellen Enteritis war, wenn es in einer Dosis von 20 000 IE Apramycin pro kg Körpergewicht (entspricht 36 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht) täglich über fünf aufeinanderfolgende Tage verabreicht wurde.

Risikobewertung

In Bezug auf die Qualität wurde basierend auf den vorliegenden historischen Chargendaten eine Zielstärke von 552 000 IE/g Apramycinsulfat für das Tierarzneimittel festgelegt. Alle Verweise auf „g der Apramycinaktivität“ oder Messgeräte wurden aus der Produktinformation entfernt. Darüber hinaus wurde die Haltbarkeitsdauer auf 18 Monate verkürzt.

Da die vom CVMP empfohlenen Dosierungsschemata nicht erhöht und die Anwendungsgebiete im Hinblick auf die in den meisten Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels aufgeführten Anwendungsgebiete nicht erweitert worden sind, ergeben sich durch die Bewertung der Sicherheit bei den Zieltierarten und Anwendersicherheit keine neuen Aspekte. Die in der Produktinformation vorgeschlagenen harmonisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wurden als angemessen erachtet, um die Sicherheit der Anwender des Tierarzneimittels zu gewährleisten.

Mehrere Rückstandsdepletionsstudien mit den verschiedenen Zielarten wurden vorgelegt und sie variierten in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Daten, des Studiendesigns und der Meldungen und dementsprechend auch in Bezug auf die Ergebnisse. Die Harmonisierung der Wartezeiten wurde auf der Grundlage der besser durchgeführten und zuverlässigsten Studien vorgenommen.

Das mögliche Risiko für die Umwelt wurde nicht als Teil dieser Befassung angesehen. Da die Dosierungsschemata und Anwendungsgebiete jedoch nicht erweitert wurden, liegt keine Erhöhung der Exposition der Umwelt gegenüber dem Wirkstoff vor.

Die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Girolan entsprechen denen, die Antimikrobiotika, die Tieren, die der Lebensmittelerzeugung dienen, verabreicht werden, im Allgemeinen zugeschrieben werden, d. h. Entwicklung antimikrobieller Resistenz in den Zielbakterien, Verbreitung resistenter Bakterien/Resistenzfaktoren usw.

Obwohl diese Risiken nicht eindeutig bewertet wurden, liegt ein Einfluss auf die menschliche Gesundheit durch Kreuzresistenz gegen Gentamycin und andere Substanzen aus der Gruppe der Aminoglycoside im Bereich des Möglichen. Bakterien, die einerseits Menschen, andererseits Tiere kolonisieren, weisen die gleichen Resistenzdeterminanten auf. Resistenzen können ein unmittelbares Problem sein, wenn sie Zoonoseerreger wie *Campylobacter* und *Enterococcus* betreffen, oder können mittels mobiler genetischer Elemente horizontal auf menschliche Pathogene übertragen werden. Aminoglycoside werden von der WHO (2017)¹⁴ als entscheidend für die Behandlung bestimmter Zoonose-Infektionen beim Menschen aufgeführt (wie z. B. Infektionen mit *Enterokokken*).

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

Das mögliche Risiko der Resistenzentwicklung, das die Wirksamkeit eines Arzneimittels und die Gesundheit von Mensch und Tier insgesamt beeinflussen könnte, wird begrenzt durch:

- die Beschränkung der Anwendungsgebiete auf diejenigen, für die es adäquate Wirksamkeitsdaten gibt;
- die harmonisierte Produktinformation von Girolan, die die erforderlichen Informationen enthält, um die sichere und wirksame Anwendung des Tierarzneimittels zu gewährleisten.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Girolan und die zugehörige Bezeichnung Apralan hat sich als wirksam für die Indikationen bei Schweinen (Absetzferkel), Saugkälbern, Hühnern (Masthähnchen) und Kaninchen, wie oben aufgeführt, erwiesen.

Die Risiken für Anwender wurden als gering erachtet und es wurden angemessene Informationen in die Produktinformation aufgenommen, um die Sicherheit der Anwender zu gewährleisten.

Es wurden zufriedenstellende Wartezeiten festgelegt, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Nach Abwägung der Gründe für dieses Verfahren und der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

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

4. Überprüfungsverfahren

Im Anschluss an die Stellungnahme des CVMP vom 5. Oktober 2017 zu diesem Befassungsverfahren beantragte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine erneute Prüfung der Stellungnahme des CVMP.

Die Begründungen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Überprüfung wurden am 18. Dezember 2017 vorgelegt.

Die erneute Prüfung umfasste die Haltbarkeitsdauer des Tierarzneimittels vor dem ersten Öffnen, die von drei Jahren auf 18 Monate verkürzt wurde. In der ausführlichen Begründung für die erneute Prüfung beantragte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Haltbarkeitsdauer von 24 Monaten auf der Grundlage von Stabilitätsdaten, die während der Befassung vorgelegt wurden.

Es wurden Daten aus 36 Monaten für drei Chargen des fertigen Tierarzneimittels, verpackt in den endgültigen Behältnissen (Flaschen, Beutel und kleine Beutel in zwei verschiedenen Größen) vorgelegt. Daher umfassen diese Daten eine ausreichende Anzahl an Chargen für jede Art Behältnis für den gesamten Zeitraum der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer. Die Testzeitpunkte für diese Chargen stimmen nicht alle mit den aktuellen Leitlinien überein, aber in allen Fällen wurden Daten für mindestens fünf Zeitpunkte über den Verlauf der Stabilitätsstudie vorgelegt, sodass Angaben zur Tendenz der Daten möglich sind. Die Assayergebnisse werden als % des Zielwerts von 552 000 IE/g dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das endgültige Tierarzneimittel über 36 Monate ohne signifikante Veränderung des Wirkstoffgehalts stabil ist. Dies wird ebenfalls durch die statistische Analyse bestätigt, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde, und die zeigt, dass es keine Assayveränderung im Laufe der Zeit gibt. Allerdings wurden keine Lagerbedingungen für diese Stabilitätsstudien vorgelegt und daher ist nicht eindeutig, ob sie bei 25 °C/60 % RH in Einklang mit den Anforderungen der „Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products [Richtlinie für Stabilitätsprüfungen existierender Wirkstoffe und dazugehöriger Fertigprodukte] (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)“ durchgeführt wurden.¹⁵ Abschnitt 6.4 der vereinbarten Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels besagt, dass keine speziellen Lagerungshinweise für das Tierarzneimittel erforderlich sind. Dieser Mangel an Lagerungshinweisen für das Produkt basiert auf historischen Daten und wurde bereits von den individuellen Mitgliedstaaten vor der Befassung genehmigt. Es wurden keine Beschleunigungsdaten während des Befassungsverfahrens vorgelegt. Obwohl nicht klar ist, ob die Stabilitätsdaten unter kontrollierten Bedingungen erstellt wurden oder nicht, gelten die Daten unter Berücksichtigung eines Mangels einer signifikanten Veränderung des Wirkstoffgehalts und der Tatsache, dass das Produkt in der Vergangenheit eine Haltbarkeitsdauer von drei Jahren hatte, als angemessen, um eine Haltbarkeitsdauer von zwei Jahren für das Fertigprodukt, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen, zu unterstützen.

Gesamtschlussfolgerungen des CVMP nach dem Überprüfungsverfahren

Nach Prüfung der relevanten Informationen, die während des ersten Prüfungsverfahrens vorgelegt wurden, sowie der detaillierten Begründung für eine erneute Prüfung, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt hat, ist der Ausschuss zu dem Schluss gekommen, dass die vorherige CVMP-Stellungnahme wie folgt überarbeitet werden sollte:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Abschnitt 6.3:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Verdünnung im Trinkwasser/Milchaustauschern nach Anweisungen: 24 Stunden

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

Für Präsentationen mit Einzeldosis (Beutel):

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: unverzüglich verwenden.

Für Präsentationen mit Mehrfachdosierungen (Flasche und Beutel):

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Geltungsbereich des Verfahrens war nach Auffassung des CVMP die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Der CVMP prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage und berücksichtigte sämtliche vorgelegten Daten.

empfahl der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Girolan und die zugehörige Bezeichnung Apralan gemäß Anhang I, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Kennzeichnung und Packungsbeilage

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiename>

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser / die Milch für Schweine, Kälber, Hühner und Kaninchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g enthält:

Wirkstoff:

Apramycin552.000 IE* (als Apramycinsulfat)

* IE – internationale Einheiten

Sonstige Bestandteile:

Keine

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser / die Milch

Hellbraunes bis mittelbraunes körniges Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Schweine (Ferkel, Läufer), nicht ruminierende Kälber, Hühner (Broiler) und Kaninchen.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Schweine (Ferkel, Läufer):

Behandlung der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Escherichia coli*.

Kälber (nicht ruminierend):

Behandlung der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin-empfindliche *Escherichia coli* und klinische Ausbrüche hervorgerufen durch Apramycin-empfindliche *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin).

Die Behandlung sollte auf einer vorherigen Bestätigung der involvierten *Salmonella*-Serovare beruhen oder zumindest auf der Verfügbarkeit epidemiologischer Daten, die das Vorhandensein dieses Serovars bestätigen.

Hühner:

Behandlung der Colibazillose hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Escherichia coli*.

Kaninchen:

Behandlung und Metaphylaxe der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin-empfindliche *Escherichia coli*.

Das Vorhandensein der Krankheit im Betrieb muss vor der Verwendung des Produktes festgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Apramycin.

Nicht bei ruminierenden Kälbern anwenden.

Nicht bei Tieren mit eingeschränkter Nierenfunktion anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Grundlage einer Empfindlichkeitsprüfung der aus dem Tier isolierten Bakterien erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung auf der Grundlage lokaler (regionaler, hofspezifischer) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen.

Wenn *Salmonella* Dublin im Betrieb diagnostiziert wird, sollten Kontrollmaßnahmen einschließlich einer laufenden Überwachung des Krankheitsstatus, Impfung, Biosicherheit und Bewegungskontrollen in Betracht gezogen werden. Nationale Kontrollprogramme sollten, sofern vorhanden, befolgt werden. Eine von den Angaben in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz Apramycin-resistenter Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit einer Behandlung mit Aminoglykosiden aufgrund potentieller Kreuzresistenz verringern.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Richtlinien zum Einsatz von Antibiotika zu beachten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Apramycin oder einem anderen Aminoglykosid sollten den Kontakt mit dem Produkt vermeiden.

Dieses Produkt kann nach Haut- oder Augenkontakt oder Einatmen Reizung oder Sensibilisierung verursachen.

Vermeiden Sie Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten und Einatmen von Staub, während Sie medikierte(s) Wasser/Milch zubereiten.

Verwenden Sie beim Umgang mit dem Produkt eine persönliche Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, Maske, Schutzbrille und Schutzkleidung.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Bei Augenkontakt den betroffenen Bereich mit viel Wasser spülen. Bei Hautkontakt gründlich mit Wasser und Seife waschen. Bei anhaltender Reizung ärztlichen Rat einholen.

Bei versehentlicher Einnahme sofort einen Arzt aufsuchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen.

Beim Einsetzen von Symptomen nach der Exposition, wie Hautausschlag, sofort einen Arzt aufsuchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen. Schwellungen des Gesichts, der Lippen und Augen oder Schwierigkeiten beim Atmen sind schwerwiegendere Symptome und erfordern dringende medizinische Versorgung.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Keine bekannt.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Schweine:

Bei Sauen ist die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation nicht belegt. Die Anwendung sollte nur nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

Rinder:

Eine Anwendung während der Trächtigkeit oder Laktation ist nicht vorgesehen.

Kaninchen:

Orale Gaben von Apramycin vom 6. bis zum 18. Tag der Trächtigkeit (einschließlich subtherapeutischer Dosen) ergaben Hinweise auf fetotoxische Effekte. Nicht während der Trächtigkeit anwenden.

Hühner:

Nicht bei Legehennen und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Legeperiode anwenden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Aminoglykoside können einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion haben. Die Verabreichung von Aminoglykosiden an Tiere, die an Nierenfunktionsstörungen leiden oder deren Gabe in Kombination mit Substanzen, die ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen, kann daher eine Intoxikationsgefahr darstellen.

Aminoglykoside können eine neuromuskuläre Blockade verursachen. Es wird daher empfohlen, eine solche Wirkung zu berücksichtigen, wenn behandelte Tiere betäubt werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Anwendungsart:

Zum Eingeben über das Trinkwasser. Die Tränkesysteme sollten sauber und frei von Rost sein, um einen Wirkungsverlust zu vermeiden.

Bei Kälbern kann die Gabe in Milch oder Milchaustauscher erfolgen.

Dosierungsanleitung:

Schweine:

12.500 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 22,5 mg Produkt/kg KGW) täglich an 7 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen

Kälber:

40.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 72 mg Produkt/kg KGW) täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen

Hühner:

80.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 144 mg Produkt/kg KGW) täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen

Kaninchen:

20.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 36 mg Produkt/kg KGW) täglich an 5 aufeinanderfolgende Tagen verabreichen.

Die Aufnahme von medikiertem Wassers hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die richtige Dosis zu erhalten, muss die Konzentration des Tierarzneimittels entsprechend angepasst werden.

Das Gewicht der Tiere sollte so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden. Medikiertes Wasser sollte die einzige Trinkquelle sein. Medikiertes Wasser muss alle 24 Stunden erneuert werden.

Lösungen in Milch und rekonstituiertem Milchaustauscher sollten unmittelbar vor der Verwendung zubereitet werden. Tiere mit akuten oder schweren klinischen Erkrankungen, die nicht trinken können, sollten eine angemessene parenterale Behandlung erhalten.

Die aufzunehmende Menge Produkt (mg) per 1 L Wasser oder Milch sollte gemäß folgender Formel bestimmt werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Produkt pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (L/Tier)}} = \text{mg Produkt pro Liter Trinkwasser/Milch}$$

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Schweine:

Schweinen wurde eine bis zu neunfache Menge der vorgesehenen Dosis über 28 Tage hinweg verabreicht, ohne unerwünschte Reaktionen auszulösen.

Kälber:

Kälber erhielten täglich Apramycin im Milchaustauscher in Dosierungen bis zu 120 mg/kg Körpergewicht über fünf Tage. Es traten keine toxischen Wirkungen auf.

Geflügel:

Bei Hühnern, die eine einmalige orale Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht erhielten, trat keine Mortalität auf. Hühner, denen 15 Tage lang täglich bis zum Fünffachen der empfohlenen Dosis verabreicht wurde, zeigten keine unerwünschte Reaktion.

Mögliche Intoxikationen können an folgenden Symptomen erkannt werden: Weiche Faeces, Durchfall, Erbrechen (Gewichtsverlust, Anorexie und ähnliches), Nierenfunktionsstörungen und Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (verminderte Aktivität, Reflexverlust, Krämpfe etc.).

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

4.11 Wartezeiten

Schweine:

Essbare Gewebe: Null Tage

Kälber:

Essbare Gewebe: 28 Tage

Hühner:

Essbare Gewebe: Null Tage

Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind. Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

Kaninchen:

Essbare Gewebe: Null Tage

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: intestinale Antiinfektiva, Antibiotika

ATCvet-Code: QA07AA92

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Apramycin ist ein bakterizid wirkendes Breitspektrum-Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside, dessen Wirkung aus der Bindung an die 30S-Untereinheit des Ribosoms, Hemmung der Proteinsynthese

und Störung der bakteriellen Membranpermeabilität resultiert. Apramycin wirkt gegen gramnegative Bakterien (*Salmonella* und *Escherichia coli*).

Resistenzmechanismus: Verschiedene Aminoglykosid-3-N-Acetyltransferase-Enzyme (AAC-3) wurden mit Resistenz gegenüber Apramycin in Verbindung gebracht. Diese Enzyme übertragen unterschiedliche Kreuzresistenzen auf andere Aminoglykoside. Einige Stämme von *Salmonella* Typhimurium DT104 tragen zusätzlich zur Resistenz gegen Betalactame, Streptomycin, Tetracycline und Sulfonamide ein konjugiertes Resistenzplasmid gegen Apramycin. Apramycin-Resistenz kann durch Co-Selektion beeinflusst werden (Resistenz gegenüber Apramycin scheint in demselben mobilen genetischen Element lokalisiert zu sein wie andere resistente Determinanten in *Enterobacteriaceae*) und durch Kreuzresistenz (z. B. mit Gentamicin).

Resistenzentwicklung auf chromosomaler Ebene ist bei den meisten Aminoglykosiden minimal.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Die orale Verabreichung von Apramycin ist für die antimikrobielle Wirkung im Darm bestimmt; Apramycin wird nur zu einem geringen Teil resorbiert, allerdings kann die Resorption bei jungen Tieren und bei Tieren mit gestörter Darmschranke erhöht sein.

Resorption:

Die Resorption kann bei neugeborenen Tieren hoch sein, nimmt aber in den ersten Lebenswochen rapide ab.

Kälber: maximale Serumwerte von 2,4 µg/ml werden ca. 6 Stunden nach oraler Verabreichung von 40 mg Apramycin/kg Körpergewicht erreicht.

Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung:

Apramycin wird hauptsächlich in aktiver Form mit den Fäzes ausgeschieden, nur eine geringe Menge über den Urin.

Schweine: Apramycin wird nur zu einem sehr geringen Anteil im Schwein metabolisiert.

Nach Behandlung von 10 kg-schweren Schweinen mit ¹⁴C-Apramycin wurde ¹⁴C-Apramycin zu etwa 83% in den Fäzes und zu 4% im Urin nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnen in Trinkwasser/Milchaustauscher gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

Für Einzeldosenverpackungen (Beutel):

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: sofort verbrauchen

Für Mehrdosenbehälter (Flasche + Beutel)
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

4-lagiger Polyethylenterephthalat (PET) / Polyethylen / Aluminiumfolie / Surlyn Ionomer Beutel, Hitze-Druck-versiegelt. Jeder Beutel enthält 1×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 1,8 g Produkt. Die Beutel werden in Kartons zu 50 Beuteln verpackt.

4-lagiger Polyethylenterephthalat (PET) / Polyethylen / Aluminiumfolie / Surlyn Ionomer Beutel, Hitze-Druck-versiegelt. Jeder Beutel enthält 2×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 3,6 g Produkt. Die Beutel werden in Kartons zu 50 Beuteln verpackt.

Flasche aus hochdichtem Polyethylen mit Polypropylen-Schraubverschluss. Jede Flasche enthält 50×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 91 g Produkt.

Laminierte Papiertüte (PET/ PE/ Al / Surlyn), thermoversiegelt. Jeder Beutel enthält 1.000×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 1812 g Produkt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

National zu ergänzen.

8. ZULASSUNGSNUMMER:

National zu ergänzen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National zu ergänzen.

10. STAND DER INFORMATION

National zu ergänzen.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

National zu ergänzen.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel (Beutel)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiename>

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser / die Milch für Schweine, Kälber, Hühner und Kaninchen
Apramycin (sulfat)

2. WIRKSTOFF

1 g enthält: 552.000 IE Apramycin (als Apramycinsulfat)

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Eingeben über Trinkwasser/Milch

4. PACKUNGSGRÖSSEN

50 Beutel

5. ZIELTIERARTEN

Schweine, Kälber, Hühner, Kaninchen

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEITEN

Schweine: Essbare Gewebe: Null Tage

Kälber: Essbare Gewebe: 28 Tage

Hühner: Essbare Gewebe: Null Tage

Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

Kaninchen: Essbare Gewebe: Null Tage

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis> {MM/JJJJ}

Nach Verdünnen innerhalb von 24 Stunden verbrauchen.

Nach erstmaligem Öffnen sofort verbrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere.

Verschreibungspflichtig

14. KINDERWARNHINWEIS "ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National zu ergänzen.

16. ZULASSUNGSNUMMER

National zu ergänzen.

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B.:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSSEN

Beutel

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiename>

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser / die Milch für Schweine, Kälber, Hühner und Kaninchen
Apramycin (sulfat)

2. WIRKSTOFF

1 g enthält: 552.000 IE Apramycin (als Apramycinsulfat)

3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER STÜCKZAHL

1 x 10⁶ IE

2 x 10⁶ IE

4. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor Anwendung die Packungsbeilage.

5. WARTEZEITEN

Schweine: Essbare Gewebe: Null Tage

Kälber: Essbare Gewebe: 28 Tage

Hühner: Essbare Gewebe: Null Tage

Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

Kaninchen: Essbare Gewebe: Null Tage

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

7. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

Nach Verdünnen innerhalb von 24 Stunden verbrauchen

Nach erstmaligem Öffnen sofort verbrauchen.

8. VERMERK " FÜR TIERE "

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS – KENNZEICHNUNG KOMBINIERT MIT DEN ANGABEN DER PACKUNGSBEILAGE

Flasche (booklet) und Beutel (label)

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:
National zu ergänzen.

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
National zu ergänzen.

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiename>
Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser / die Milch für Schweine, Kälber, Hühner und Kaninchen
Apramycin (sulfat)

3. WIRKSTOFF UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g enthält 552.000 IE Apramycin (als Apramycinsulfat)
Hellbraunes bis mittelbraunes körniges Pulver.

4. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Eingeben über Trinkwasser/Milch

5. PACKUNGSGRÖßE

50 x 10⁶ IE (Flasche)
1.000 x 10⁶ IE (Beutel)

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine (Ferkel, Läufer):
Behandlung der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin-empfindliche *Escherichia coli*.

Kälber (nicht ruminierend):
Behandlung der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Escherichia coli* und klinische Ausbrüche hervorgerufen durch Apramycin-empfindliche *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin).
Die Behandlung sollte auf einer vorherigen Bestätigung der involvierten *Salmonella*-Serovare beruhen oder zumindest auf der Verfügbarkeit epidemiologischer Daten, die das Vorhandensein dieses Serovars bestätigen.

Hühner:

Behandlung der Colibazillose hervorgerufen durch Apramycin-empfindliche *Escherichia coli*.

Kaninchen:

Behandlung und Metaphylaxe der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin-empfindliche *Escherichia coli*. Das Vorhandensein der Krankheit im Betrieb muss vor der Verwendung des Produktes festgestellt werden.

7. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Apramycin.

Nicht bei ruminierenden Kälbern anwenden.

Nicht bei Tieren mit eingeschränkter Nierenfunktion anwenden.

8. NEBENWIRKUNGEN

Keine bekannt.

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht auf dem Etikett aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

9. ZIELTIERARTEN

Schweine (Ferkel, Läufer), nicht ruminierende Kälber, Hühner (Broiler) und Kaninchen.

10. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Anwendungsart:

Zum Eingeben über das Trinkwasser. Die Tränkesysteme sollten sauber und frei von Rost sein, um einen Wirkungsverlust zu vermeiden. Bei Kälbern kann die Gabe in Milch oder Milchaustauscher erfolgen.

Dosierungsanleitung:

Schweine:

12.500 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 22,5 mg Produkt/kg KGW) täglich an 7 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen.

Kälber:

40.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 72 mg Produkt/kg KGW) täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen.

Hühner:

80.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 144 mg Produkt/kg KGW) täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen.

Kaninchen:

20.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 36 mg Produkt/kg KGW) täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen.

11. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Die Aufnahme von medikiertem Wasser hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die richtige Dosis zu erhalten, muss die Konzentration des Tierarzneimittels entsprechend angepasst werden. Das Gewicht der Tiere sollte so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden. Medikiertes Wasser sollte die einzige Trinkquelle sein. Medikiertes Wasser muss alle 24 Stunden erneuert werden. Lösungen in Milch und rekonstituiertem Milchaustauscher sollten unmittelbar vor der Verwendung zubereitet werden.

Tiere mit akuten oder schweren klinischen Erkrankungen, die nicht trinken können, sollten eine angemessene parenterale Behandlung erhalten.

Die aufzunehmende Menge Produkt (mg) per 1 L Wasser oder Milch sollte gemäß folgender Formel bestimmt werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Produkt pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (L/Tier)}} = \text{mg Produkt pro Liter Trinkwasser/Milch}$$

12. WARTEZEITEN

Schweine: Essbare Gewebe: Null Tage

Kälber: Essbare Gewebe: 28 Tage

Hühner: Essbare Gewebe: Null Tage

Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind. Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

Kaninchen: Essbare Gewebe: Null Tage

13. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nach dem {verwendbar bis} nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

14. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Grundlage einer Empfindlichkeitsprüfung der aus dem Tier isolierten Bakterien erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung auf der Grundlage lokaler (regionaler, hofspezifischer) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen.

Wenn *Salmonella* Dublin im Betrieb diagnostiziert wird, sollten Kontrollmaßnahmen einschließlich einer laufenden Überwachung des Krankheitsstatus, Impfung, Biosicherheit und Bewegungskontrollen in Betracht gezogen werden. Nationale Kontrollprogramme sollten, sofern vorhanden, befolgt werden.

Eine von den Angaben in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz Apramycin-resistenter Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit einer Behandlung mit Aminoglykosiden aufgrund potentieller Kreuzresistenz verringern.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Richtlinien zum Einsatz von Antibiotika zu beachten

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Apramycin oder einem anderen Aminoglykosid sollten den Kontakt mit dem Produkt vermeiden.

Dieses Produkt kann nach Haut- oder Augenkontakt oder Einatmen Reizung oder Sensibilisierung verursachen.

Vermeiden Sie Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten und Einatmen von Staub, während Sie medikierte(s) Wasser/Milch zubereiten.

Verwenden Sie beim Umgang mit dem Produkt eine persönliche Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, Maske, Schutzbrille und Schutzkleidung.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Bei Augenkontakt den betroffenen Bereich mit viel Wasser spülen. Bei Hautkontakt gründlich mit Wasser und Seife waschen. Bei anhaltender Reizung ärztlichen Rat einholen.

Bei versehentlicher Einnahme sofort einen Arzt aufsuchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen.

Beim Einsetzen von Symptomen nach der Exposition, wie Hautausschlag, sofort einen Arzt aufsuchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen. Schwellungen des Gesichts, der Lippen und Augen oder Schwierigkeiten beim Atmen sind schwerwiegendere Symptome und erfordern dringende medizinische Versorgung.

Trächtigkeit und Laktation:

Schweine:

Bei Sauen ist die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation nicht belegt. Die Anwendung sollte nur nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

Rinder:

Eine Anwendung während der Trächtigkeit oder Laktation ist nicht vorgesehen.

Kaninchen:

Orale Gaben von Apramycin vom 6. bis zum 18. Tag der Trächtigkeit (einschließlich subtherapeutischer Dosen) ergaben Hinweise auf fetotoxische Effekte. Nicht während der Trächtigkeit anwenden.

Legeperiode:

Hühner:

Nicht bei Legehennen und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Legeperiode anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Aminoglykoside können einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion haben. Die Verabreichung von Aminoglykosiden an Tiere, die an Nierenfunktionsstörungen leiden oder deren Gabe in Kombination mit Substanzen, die ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen, kann daher eine Intoxikationsgefahr darstellen.

Aminoglykoside können eine neuromuskuläre Blockade verursachen. Es wird daher empfohlen, eine solche Wirkung zu berücksichtigen, wenn behandelte Tiere betäubt werden.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Schweine:

Schweinen wurde eine bis zu neunfache Menge der vorgesehenen Dosis über 28 Tage hinweg verabreicht, ohne unerwünschte Reaktionen auszulösen.

Kälber:

Kälber erhielten täglich Apramycin im Milchaustauscher in einer Dosis bis zu 120 mg/kg Körpergewicht über fünf Tage. Es traten keine toxischen Wirkungen auf.

Geflügel:

Bei Hühnern, die eine einmalige orale Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht erhielten, trat keine Mortalität auf. Hühner, denen 15 Tage lang täglich bis zum Fünffachen der empfohlenen Dosis verabreicht wurde, zeigten keine unerwünschte Reaktion.

Mögliche Intoxikationen können an folgenden Symptomen erkannt werden: Weiche Faeces, Durchfall, Erbrechen (Gewichtsverlust, Anorexie und ähnliches), Nierenfunktionsstörungen und Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (verminderte Aktivität, Reflexverlust, Krämpfe etc.)

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

15. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz

16. GENEHMIGUNGSDATUM DER KENNZEICHNUNG
--

<DD/MM/JJJJ>

National zu ergänzen.

17. WEITERE ANGABEN

Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

4-lagiger Polyethylenterephthalat (PET) / Polyethylen / Aluminiumfolie / Surlyn Ionomer Beutel, Hitze-Druck-versiegelt. Jeder Beutel enthält 1×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 1,8 g Produkt. Die Beutel werden in Kartons zu 50 Beuteln verpackt.

4-lagiger Polyethylenterephthalat (PET) / Polyethylen / Aluminiumfolie / Surlyn Ionomer Beutel, Hitze-Druck-versiegelt. Jeder Beutel enthält 2×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 3,6 g Produkt. Die Beutel werden in Kartons zu 50 Beuteln verpackt.

Flasche aus hochdichtem Polyethylen mit Polypropylen-Schraubverschluss. Jede Flasche enthält 50×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 91 g Produkt.

Laminierte Papiertüte (PET/ PE/ Al / Surlyn), thermoversiegelt. Jeder Beutel enthält 1.000×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 1812 g Produkt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

18. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere
Verschreibungspflichtig

19. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

20. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}
Nach Verdünnen innerhalb von 24 Stunden verbrauchen.
Nach erstmaligem Öffnen innerhalb von 28 Tag verbrauchen.

21. ZULASSUNGSNUMMER

National zu ergänzen.

22. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

(Beutel)

GEBRAUCHSINFORMATION

<Phantasiename>

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch für Schweine, Kälber, Hühner und Kaninchen

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:
National zu ergänzen.

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
National zu ergänzen.

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiename>

552.000 IE/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser / die Milch für Schweine, Kälber, Hühner und Kaninchen

Apramycin (sulfat)

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g enthält 552.000 IE Apramycin (als Apramycinsulfat)
Hellbraunes bis mittelbraunes körniges Pulver

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine (Ferkel, Läufer):
Behandlung der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Escherichia coli*.

Kälber (nicht ruminierend):
Behandlung der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Escherichia coli* und klinische Ausbrüche hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin).

Die Behandlung sollte auf einer vorherigen Bestätigung der involvierten *Salmonella*-Serovare beruhen oder zumindest auf der Verfügbarkeit epidemiologischer Daten, die das Vorhandensein dieses Serovars bestätigen.

Hühner:
Behandlung der Colibazillose hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Escherichia coli*.

Kaninchen:
Behandlung und Metaphylaxe der bakteriellen Enteritis hervorgerufen durch Apramycin empfindliche *Escherichia coli*. Das Vorhandensein der Krankheit im Betrieb muss vor der Verwendung des Produktes festgestellt werden.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Apramycin.

Nicht bei ruminierenden Kälbern anwenden

Nicht bei Tieren mit eingeschränkter Nierenfunktion anwenden

6. NEBENWIRKUNGEN

Keine bekannt

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERARTEN

Schweine (Ferkel, Läufer), nicht ruminierende Kälber, Hühner (Broiler) und Kaninchen

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Anwendungsart:

Zum Eingeben über das Trinkwasser. Die Tränkesysteme sollten sauber und frei von Rost sein, um einen Wirkungsverlust zu vermeiden.

Bei Kälbern kann die Gabe in Milch oder Milchaustauscher erfolgen.

Dosierungsanleitung:

Schweine:

12.500 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 22,5 mg Produkt/kg KGW)
täglich an 7 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen

Kälber:

40.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 72 mg Produkt/kg KGW)
täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen

Hühner:

80.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 144 mg Produkt/kg KGW)
täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen

Kaninchen:

20.000 IE Apramycinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 36 mg Produkt/kg KGW)
täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreichen

Die Aufnahme von medikiertem Wassers hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die richtige Dosis zu erhalten, muss die Konzentration des Tierarzneimittels entsprechend angepasst werden. Das Gewicht der Tiere sollte so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden. Medikiertes Wasser sollte die einzige Trinkquelle sein. Medikiertes Wasser muss alle 24 Stunden erneuert werden.

Lösungen in Milch und rekonstituiertem Milchaustauscher sollten unmittelbar vor der Verwendung zubereitet werden. Tiere mit akuten oder schweren klinischen Erkrankungen, die nicht trinken können, sollten eine angemessene parenterale Behandlung erhalten.

Die aufzunehmende Menge Produkt (mg) per 1 L Wasser oder Milch sollte gemäß folgender Formel bestimmt werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Produkt pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (L/Tier)}} = \text{mg Produkt pro Liter Trinkwasser/Milch}$$

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Medikiertes Trinkwasser, das nicht innerhalb von 24 Stunden verbraucht wurde, muss entsprechend der lokal gültigen Auflagen entsorgt werden.

10. WARTEZEITEN

Schweine:

Essbare Gewebe: Null Tage

Kälber:

Essbare Gewebe: 28 Tage

Hühner:

Essbare Gewebe: Null Tage

Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

Kaninchen:

Essbare Gewebe: Null Tage

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nach dem {verwendbar bis} nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: sofort verbrauchen

Haltbarkeit nach Verdünnen in Trinkwasser/Milchaustauscher gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Grundlage einer Empfindlichkeitsprüfung der aus dem Tier isolierten Bakterien erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung auf der Grundlage lokaler (regionaler, hofspezifischer) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen.

Wenn *Salmonella* Dublin im Betrieb diagnostiziert wird, sollten Kontrollmaßnahmen einschließlich einer laufenden Überwachung des Krankheitsstatus, Impfung, Biosicherheit und Bewegungskontrollen in Betracht gezogen werden. Nationale Kontrollprogramme sollten, sofern vorhanden, befolgt werden.

Eine von den Angaben in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz Apramycin-resistenter Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit einer Behandlung mit Aminoglykosiden aufgrund potentieller Kreuzresistenz verringern.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Richtlinien zum Einsatz von Antibiotika zu beachten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Apramycin oder einem anderen Aminoglykosid sollten den Kontakt mit dem Produkt vermeiden.

Dieses Produkt kann nach Haut- oder Augenkontakt oder Einatmen Reizung oder Sensibilisierung verursachen.

Vermeiden Sie Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten und Einatmen von Staub, während Sie medikierte(s) Wasser/Milch zubereiten.

Verwenden Sie beim Umgang mit dem Produkt eine persönliche Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, Maske, Schutzbrille und Schutzkleidung.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Bei Augenkontakt den betroffenen Bereich mit viel Wasser spülen. Bei Hautkontakt gründlich mit Wasser und Seife waschen. Bei anhaltender Reizung ärztlichen Rat einholen.

Bei versehentlicher Einnahme sofort einen Arzt aufsuchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen.

Beim Einsetzen von Symptomen nach der Exposition, wie Hautausschlag, sofort einen Arzt aufsuchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen. Schwellungen des Gesichts, der Lippen und Augen oder Schwierigkeiten beim Atmen sind schwerwiegendere Symptome und erfordern dringende medizinische Versorgung.

Trächtigkeit, Laktation, Fortpflanzungsfähigkeit

Schweine:

Bei Sauen ist die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation nicht belegt. Die Anwendung sollte nur nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

Rinder:

Eine Anwendung während der Trächtigkeit oder Laktation ist nicht vorgesehen.

Kaninchen:

Orale Gaben von Apramycin vom 6. bis zum 18. Tag der Trächtigkeit (einschließlich subtherapeutischer Dosen) ergaben Hinweise auf fetotoxische Effekte. Nicht während der Trächtigkeit anwenden.

Hühner:

Nicht bei Legehennen und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Legeperiode anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Aminoglykoside können einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion haben. Die Verabreichung von Aminoglykosiden an Tiere, die an Nierenfunktionsstörungen leiden oder deren Gabe in Kombination mit Substanzen, die ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen, kann daher eine Intoxikationsgefahr darstellen.

Aminoglykoside können eine neuromuskuläre Blockade verursachen. Es wird daher empfohlen, eine solche Wirkung zu berücksichtigen, wenn behandelte Tiere betäubt werden.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Schweine:

Schweinen wurde eine bis zu neunfache Menge der vorgesehenen Dosis über 28 Tage hinweg verabreicht, ohne unerwünschte Reaktionen auszulösen.

Kälber:

Kälber erhielten täglich Apramycin im Milchaustauscher in einer Dosis bis zu 120 mg/kg Körpergewicht über fünf Tage. Es traten keine toxischen Wirkungen auf.

Geflügel:

Bei Hühnern, die eine einmalige orale Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht erhielten, trat keine Mortalität auf. Hühnern, denen 15 Tage lang täglich bis zum Fünffache der empfohlenen Dosis verabreicht wurde, zeigten keine unerwünschte Reaktion.

Mögliche Intoxikationen können an folgenden Symptomen erkannt werden: Weiche Faeces, Durchfall, Erbrechen (Gewichtsverlust, Anorexie und ähnliches), Nierenfunktionsstörungen und Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (verminderte Aktivität, Reflexverlust, Krämpfe etc.)

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Stand der Information: *National* zu ergänzen.

15. WEITERE ANGABEN

Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

4-lagiger Polyethylenterephthalat (PET) / Polyethylen / Aluminiumfolie / Surlyn Ionomer Beutel, Hitze-Druck-versiegelt. Jeder Beutel enthält 1×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 1,8 g Produkt. Die Beutel werden in Kartons zu 50 Beuteln verpackt.

4-lagiger Polyethylenterephthalat (PET) / Polyethylen / Aluminiumfolie / Surlyn Ionomer Beutel, Hitze-Druck-versiegelt. Jeder Beutel enthält 2×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 3,6 g Produkt. Die Beutel werden in Kartons zu 50 Beuteln verpackt.

Flasche aus hochdichtem Polyethylen mit Polypropylen-Schraubverschluss. Jede Flasche enthält 50×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 91 g Produkt.

Laminierte Papiertüte (PET/ PE/ Al / Surlyn), thermoversiegelt. Jeder Beutel enthält 1.000×10^6 IE Apramycinsulfat bzw. 1812 g Produkt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.