

Παράρτημα Ι

Κατάλογος με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, τις οδούς χορήγησης, τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος Μέλος(ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	ΔΚΟ	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Δανία	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Θειική απραμυκίνη	Θειική απραμυκίνη 333 mg/ml ισοδύναμη με απραμυκίνη 230 mg/ml	Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό	Μόσχοι, χοίροι	Από του στόματος
Γαλλία	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Θειική απραμυκίνη	1 g σκόνης περιέχει 1 g απραμυκίνης (ως θειικής)	Σκόνη για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοίροι, κουνέλια	Από του στόματος
Γερμανία	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)	Θειική απραμυκίνη	1 g σκόνης περιέχει 500 mg απραμυκίνης ως θειική απραμυκίνη σε 2,2 ml ισοδύναμη με 1 g σκόνης	Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι (χοιρίδια και νεοσσοί)	Από του στόματος
Ιρλανδία	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Θειική απραμυκίνη	100% β/β	Σκόνη για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος

Κράτος Μέλος(ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	ΔΚΟ	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ιταλία	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	Θειική απραμυκίνη	100 g σκόνης περιέχουν 100 g θειικής απραμυκίνης	Σκόνη για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι, Όρνιθες κρεατοπαραγωγής, Κουνέλια	Από του στόματος
Πορτογαλία	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	Θειική απραμυκίνη	Θειική απραμυκίνη ισοδύναμη με 50 g δράσης απραμυκίνης ανά φιάλη. Θειική απραμυκίνη ισοδύναμη με 1000 g δράσης απραμυκίνης ανά τσάντα.	Σκόνη για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Ισπανία	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Θειική απραμυκίνη	Θειική απραμυκίνη ισοδύναμη με 50 g δράσης απραμυκίνης ανά φιάλη. Θειική απραμυκίνη ισοδύναμη με 1000 g δράσης απραμυκίνης ανά τσάντα.	Σκόνη για πόσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, όρνιθες, κουνέλια	Από του στόματος

Κράτος Μέλος(ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	ΔΚΟ	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ολλανδία	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Θειική απραμυκίνη	100%	Σκόνη για από του στόματος χορήγηση	Μόσχοι πριν την έναρξη του μηρυκασμού, χοίροι, όρνιθες κρεατοπαραγωγής	Από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Θειική απραμυκίνη	Θειική απραμυκίνη ισοδύναμη με 50 g δράσης απραμυκίνης ανά φιάλη. Θειική απραμυκίνη ισοδύναμη με 1 g δράσης απραμυκίνης ανά σακουλάκι. Θειική απραμυκίνη ισοδύναμη με 1000 g δράσης απραμυκίνης ανά τσάντα.	Σκόνη για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, Χοίροι, Όρνιθες	Από του στόματος

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της
επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Girolan και της συναφούς εμπορικής του ονομασίας Apralan (βλ. παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το Girolan και η συναφής εμπορική του ονομασία Apralan είναι κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα η οποία περιέχει τη δραστική ουσία θειική απραμυκίνη. Η απραμυκίνη είναι αντιβιοτικό ευρέος φάσματος της κατηγορίας των αμινοκυκλιτολών, το οποίο παράγεται από ένα στέλεχος του *Streptomyces tenebrarius*. Η απραμυκίνη είναι βακτηριοκτόνο σε ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) και είναι αποτελεσματική έναντι αμφότερων των αρνητικών και θετικών κατά Gram βακτηρίων και ορισμένων στελεχών μυκοπλάσματος.

Στις 24 Ιουνίου 2016 η Ισπανία υπέβαλε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ο Οργανισμός) κοινοποίηση παραπομπής, βάσει του άρθρου 34 της οδηγίας 2001/82/EK, για το Girolan και τη συναφή εμπορική του ονομασία Apralan. Η κοινοποίηση παραπομπής βασίστηκε σε ανησυχίες σχετικά με αποκλίνουσες εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη της ΕΕ, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα διαφορές στις πληροφορίες προϊόντος όσον αφορά, π.χ. το είδος ζώου, τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία (δόση και διάρκεια) και τους χρόνους αναμονής. Ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) να γνωμοδοτήσει επί του θέματος και να εναρμονίσει τις πληροφορίες προϊόντος του Girolan και της συναφούς εμπορικής του ονομασίας Apralan (στο εξής Girolan).

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Η CVMP επισήμανε ότι σε όλο το κείμενο των πληροφοριών προϊόντος του Girolan η δραστική ουσία εκφραζόταν σε «g απραμυκίνης». Αυτό δεν θεωρήθηκε αποδεκτό, δεδομένου ότι η περιεκτικότητα σε δραστική ουσία θα πρέπει να εκφράζεται σε IU/g προϊόντος, καθώς ο προσδιορισμός πραγματοποιείται μέσω μικροβιολογικής μεθόδου. Βάσει ιστορικών δεδομένων από τις παρτίδες τεκμηριώθηκε η δραστηριότητα-στόχος των 552.000 IU/g απραμυκίνης και όλες οι αναφορές σε «g απραμυκίνης» στις πληροφορίες προϊόντος αντικαταστάθηκαν με την αντίστοιχη τιμή σε IU/g προϊόντος. Επίσης, σε ορισμένα κράτη μέλη εγκρίθηκε δοσιμετρική συσκευή για τη χορήγηση του Girolan, γεγονός το οποίο επίσης δεν κρίθηκε αποδεκτό, καθώς καταλληλότερος από άποψη επαναληψιμότητας της δόσης θεωρήθηκε ο προσδιορισμός της δοσολογίας βάσει του βάρους του προϊόντος. Κατά συνέπεια, κάθε αναφορά στη δοσιμετρική συσκευή διαγράφηκε από τις πληροφορίες προϊόντος. Επιπλέον, λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων που υποβλήθηκαν και σύμφωνα με το έγγραφο «Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)¹» (Επεξηγηματικό σημείωμα σχετικά με την έναρξη της διάρκειας ζωής του τελικού δοσολογικού σχήματος), η διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης μειώθηκε από 3 έτη σε 18 μήνες.

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια)

Για όλα τα προϊόντα που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, ως είδος ζώου εγκρίθηκαν οι χοίροι και η προτεινόμενη ένδειξη «Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας προκαλούμενης από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη». Προς υποστήριξη της ένδειξης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων μελετών πεδίου.

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

Σύμφωνα με μια μεγάλη πανευρωπαϊκή μελέτη, οι τιμές MIC₉₀ της απραμυκίνης έναντι του *E. coli* στους χοίρους ήταν 16 µg/ml. Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Για τον άγριο τύπο *E. coli* των χοίρων προτάθηκε οριακή τιμή ≥ 32 µg/ml. Πρόσφατα δεδομένα σχετικά με κλινικά απομονωθέντα στελέχη από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες έδειξαν ότι το ποσοστό των ανθεκτικών στην απραμυκίνη στελεχών *E. coli* αυξάνεται. Από ορισμένες μελέτες προέκυψαν ποσοστά αντοχής της τάξης του 38% (δεδομένα για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση) ή και υψηλότερα στη δοκιμασία διάχυσης σε δίσκο (έως και 82,1%).

Όσον αφορά τις μελέτες πεδίου, υποβλήθηκαν είκοσι τρεις δοκιμές με Girolan διαλυτή κόνι για τη θεραπεία της κολιβακίλωσης απογαλακτισθέντων χοιριδίων. Οι δοκιμές αυτές διεξήχθησαν στην Ελλάδα, την Ιταλία, την Ισπανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και τον Καναδά. Οι μελέτες ανέλυσαν την επίδραση δόσεων απραμυκίνης 3,45 έως 75 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα, οι οποίες χορηγήθηκαν μέσω πόσιμου νερού για 3, 5 και 7 διαδοχικές ημέρες. Η απραμυκίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική βάσει μέτρησης δεικτών όπως η αύξηση βάρους, η βελτιωμένη μετατρεψιμότητα της τροφής, η μείωση του ποσοστού θνησιμότητας, η μείωση της σοβαρότητας της διάρροιας και η υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων. Η καθημερινή χορήγηση απραμυκίνης σε δόση 12.500 IU ανά kg σωματικού βάρους (η οποία αντιστοιχεί σε 22,5 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους) μέσω πόσιμου νερού επί επτά ημέρες αποδείχθηκε αποτελεσματική μέθοδος για τον έλεγχο της κολιβακίλωσης των απογαλακτισθέντων χοιριδίων.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι σε ορισμένα κράτη μέλη το Girolan εγκρίθηκε επίσης για χρήση κατά της σαλμονέλας (*Salmonella*) στους χοίρους. Ωστόσο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αποφάσισε να διαγράψει τη συγκεκριμένη ένδειξη, καθώς δεν μπορούσε να υποστηριχθεί. Η CVMP αποδέχθηκε τη διαγραφή της σαλμονέλας.

Όσον αφορά τον χρόνο αναμονής, τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων έδειξαν ότι η απορρόφηση της απραμυκίνης από το έντερο μετά από διά του στόματος χορήγηση δεν είναι σε γενικές γραμμές υψηλή, γεγονός που συνάδει με τις διαθέσιμες πληροφορίες στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Συνεπώς, ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής των μηδέν ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς χοίρων κρίθηκε αποδεκτός.

Μόσχου πριν από την έναρξη του μηρυκασμού

Η ένδειξη για τους μόσχους έχει εγκριθεί στη Δανία, τη Γαλλία, την Ιρλανδία, τις Κάτω Χώρες, την Πορτογαλία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Προς υποστήριξη της προτεινόμενης ένδειξης «Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας προκαλούμενης από *Escherichia coli* και κλινικών εξάρσεων οφειλόμενων σε ευαίσθητη στην απραμυκίνη *Salmonella enterica* υποείδος *enterica* οροποικιλία Dublin», ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων μελετών πεδίου.

Σύμφωνα με μια μεγάλη πανευρωπαϊκή μελέτη, οι τιμές MIC₉₀ της απραμυκίνης έναντι του *E. coli* στους μόσχους ήταν 16 µg/ml. Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με τις διαθέσιμες πληροφορίες στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Για τον άγριο τύπο *E. coli* των βοοειδών προτάθηκε οριακή τιμή ≥ 32 µg/ml. Περαιτέρω δεδομένα σχετικά με κλινικά απομονωθέντα στελέχη από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες έδειξαν ότι το ποσοστό των ανθεκτικών στην απραμυκίνη στελεχών *E. coli* ανέρχεται σε έως και 12%.

Αν και θεωρήθηκε ότι τα στελέχη σαλμονέλας είναι εν γένει ευαίσθητα στην απραμυκίνη (MIC $\leq$ 16 µg/ml), θα πρέπει να επισημανθεί ότι μόνο τα κρούσματα σαλμονέλας που συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα (στην περίπτωση των μόσχων αυτά που προκαλούνται από *Salmonella* Dublin) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με απραμυκίνη. Επιπλέον δεδομένα από το 2014 υποδεικνύουν ότι η *Salmonella* Dublin ήταν ως επί το πλείστον ευαίσθητη στην απραμυκίνη (96,5% των απομονωθέντων στελεχών ήταν ευαίσθητο σε όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν, περιλαμβανομένης της απραμυκίνης).

Διενεργήθηκαν επτά δοκιμές με τη μέθοδο της τυφλής μελέτης στην Ελλάδα, την Ιταλία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Οι μελέτες έγιναν σε αρσενικούς μόσχους ηλικίας περίπου μίας εβδομάδας οι οποίοι είχαν μολυνθεί με φυσικό τρόπο από *E. coli* και/ή *Salmonella* spp. Χορηγήθηκε απραμυκίνη σε δόση 0, 20, και 40 mg απραμυκίνης ανά kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες. Όλοι οι μόσχοι υποβάλλονταν καθημερινά σε πλήρη κλινική εξέταση κατά την πρώτη τουλάχιστον εβδομάδα κάθε δοκιμής. Η απραμυκίνη που χορηγήθηκε από το στόμα στους μόσχους μία φορά την ημέρα επί πέντε ημέρες σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους ή 40 mg/kg σωματικού βάρους ήταν αποτελεσματική στη μείωση της θνησιμότητας. Οι μόσχοι που επιβίωσαν από την ομάδα ελέγχου (μόσχοι που δεν έλαβε θεραπεία) δεν αύξησαν το βάρος τους στη διάρκεια δώδεκα ημερών, ενώ οι μόσχοι που επιβίωσαν από τις ομάδες που έλαβαν θεραπεία σημείωσαν σημαντικές αυξήσεις στη μέση ημερήσια πρόσληψη βάρους. Η συνολική κλινική βαθμολογία στην ομάδα που έλαβε 40 mg απραμυκίνης/kg σωματικού βάρους βελτιώθηκε ταχύτερα από ό,τι στην ομάδα που έλαβε 20 mg απραμυκίνης/kg σωματικού βάρους, η οποία παρουσίασε ταχύτερη βελτίωση από την ομάδα που έλαβε 0 mg απραμυκίνης/kg σωματικού βάρους. Όλα τα βακτήρια που απομονώθηκαν από ζώα τα οποία έλαβαν θεραπεία και από ζώα τα οποία δεν έλαβαν θεραπεία ήταν ευαίσθητα στη συγκέντρωση των 16 μg/ml απραμυκίνης ή και χαμηλότερη συγκέντρωση. Η χορήγηση απραμυκίνης από το στόμα σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους ή 40 mg/kg σωματικού βάρους επί πέντε διαδοχικές ημέρες αποδείχθηκε αποτελεσματική για τη θεραπεία της κολιβακίλωσης και της σαλμονέλλωσης σε νεαρούς μόσχους υπό συνθήκες πεδίου.

Όσον αφορά τη σαλμονέλα, πραγματοποιήθηκε στους μόσχους σειρά είκοσι επτά περαιτέρω πειραμάτων, 15 εκ των οποίων ήταν θεραπευτικά και 12 προφυλακτικά. Στο πλαίσιο των μελετών αυτών, μόσχοι ηλικίας μίας έως τριών ημερών εκτέθηκαν πειραματικά σε *Salmonella* Dublin ή *Salmonella typhimurium*, ήτοι τις συχνότερες οροποικιλίες της *Salmonella* spp. στα βοοειδή. Χρησιμοποιήθηκαν δόσεις βάσης απραμυκίνης ή θειικής απραμυκίνης 0, 5, 5, 11, 22 και/ή 44 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ή 10 διαδοχικές ημέρες. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν η θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτές τις δοκιμές έδειξαν ισοδύναμες επιδόσεις της θειικής απραμυκίνης και της βάσης απραμυκίνης τόσο για τη θεραπεία όσο και για την πρόληψη της πειραματικής σαλμονέλλωσης στους μόσχους. Η θεραπεία με δόσεις απραμυκίνης έως και 22 mg/kg σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα στο ποσοστό επιβίωσης σχεδόν γραμμική σχέση δόσης/απόκρισης. Καταδείχθηκε ότι 22 έως 44 mg απραμυκίνης ανά kg σωματικού βάρους επί 5-10 διαδοχικές ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα την αποτελεσματική θεραπεία της πειραματικής σαλμονέλλωσης στους μόσχους.

Η CVMP έκρινε ότι η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων έναντι της σαλμονέλας θα αύξανε την πίεση φυσικής επιλογής και, ενδεχομένως, θα ευνοούσε τη διασπορά της αντοχής στα αντιμικροβιακά. Ακόμη και οι προσαρμοσμένες στον ξενιστή οροποικιλίες (όπως η *Salmonella* Dublin) θα μπορούσαν να προκαλέσουν τη νόσο στους ανθρώπους (Evangelopoulou *et al.*, 2014², Singh, 2013³). Επομένως, για τη χρήση αντιμικροβιακών σε ζώα που προορίζονται για την παραγωγή τροφίμων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο ζωονοσογόνος ρόλος της σαλμονέλας και οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία (EFSA and ECDC, 2016⁴). Αν και αναγνωρίζεται ότι η *Salmonella* Dublin δεν αποτελεί συνήθως αιτία σαλμονέλλωσης στον άνθρωπο, η λοίμωξη μπορεί να είναι σοβαρή.

Εντούτοις, πρόσφατες δημοσιεύσεις στην επιστημονική βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η νόσος έχει προσβάλει βοοειδή στην Ευρώπη, π.χ. στην Ιρλανδία (O'Leary, 2014⁵) και στο Ηνωμένο Βασίλειο

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

(Henderson and Mason, 2017⁶). Δεδομένου ότι η απραμυκίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία λοιμώξεων σαλμονέλας σε μόσχους, μειώνοντας τη θνησιμότητα, η χρήση της θα μπορούσε να αιτιολογηθεί για λόγους καλής διαβίωσης των ζώων. Επιπλέον, η χρήση απραμυκίνης θεωρήθηκε προτιμότερη από την πιθανή χρήση αντιμικροβιακών υψηλότερης κρισιμότητας, όπως η φθοροκινολόνες. Κατά συνέπεια, η CVMP θεώρησε δικαιολογημένη τη διατήρηση της ένδειξης του Girolan για τη *Salmonella* Dublin. Για τον σκοπό αυτόν, θεωρήθηκε απαραίτητο να προστεθεί η ακόλουθη φράση στην παράγραφο 4.5 «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα» της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ): «Όταν διαγιγνώσκονται κρούσματα *Salmonella Dublin* σε μια αγροτική εκμετάλλευση, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης μέτρων ελέγχου όπως η συνεχής παρακολούθηση της κατάστασης της νόσου, ο εμβολιασμός, η βιοασφάλεια και οι έλεγχοι μετακίνησης. Θα πρέπει να εφαρμόζονται εθνικά προγράμματα ελέγχου, εφόσον υπάρχουν».

Η εναρμονισμένη δόση που συμφωνήθηκε για αμφότερες τις ενδείξεις ήταν 40.000 IU απραμυκίνης ανά kg σωματικού βάρους (αντιστοιχούν σε 72 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους) την ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες.

Όσον αφορά τον χρόνο αναμονής, από όλες τις μελέτες μείωσης καταλοίπων που υποβλήθηκαν, μόνο μία θεωρήθηκε κατάλληλη για υποβολή σε στατιστική ανάλυση. Η δοσολογία, η οδός και η συχνότητα χορήγησης είναι αυτές που προτείνονται στις πληροφορίες προϊόντος. Βάσει της μελέτης αυτής τεκμηριώθηκε χρόνος αναμονής 28 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς μόσχων, ο οποίος υποστηρίζεται και από τις λοιπές βιβλιογραφικές πηγές που υποβλήθηκαν.

Όρνιθες

Η ένδειξη για τις όρνιθες έχει εγκριθεί στην Ιρλανδία, την Ιταλία, τις Κάτω Χώρες, την Πορτογαλία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Η προτεινόμενη ένδειξη ήταν «Θεραπεία κολιβακίλλωσης προκαλούμενης από *Escherichia coli* και της μη ζωονοσογόνου ευαίσθητης στην απραμυκίνη *Salmonella* (*Salmonella* Pullorum και *Salmonella* Gallinarum)». Προς υποστήριξη αυτής της ένδειξης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας in vitro και κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων μελετών πεδίου.

Σε διάφορα ευρωπαϊκά προγράμματα παρακολούθησης, τα στελέχη *E. coli* που απομονώθηκαν από όρνιθες ήταν ευαίσθητα στην απραμυκίνη. Η MIC₉₀ ήταν 8 µg/ml ή κατώτερη. Η CVMP παρατήρησε ότι δεδομένα σχετικά με κλινικά απομονωθέντα στελέχη από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες έδειξαν ότι το ποσοστό των ανθεκτικών στην απραμυκίνη στελεχών *E. coli* είναι μικρότερο από 10%.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δώδεκα δοκιμές πεδίου προς υποστήριξη της αποτελεσματικότητας της ένδειξης έναντι του *E. coli*. Οι δοκιμές αυτές πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα, την Ιταλία και την Ιορδανία σε 27-29 ημερών κρεατοπαραγωγά όρνιθια από εμπορικές αγροτικές εκμεταλλεύσεις που είχαν προσβληθεί από *E. coli* με φυσικό τρόπο. Σε όλες τις δοκιμές τα ζώα εξετάστηκαν προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση πριν από την έναρξη της θεραπείας. Στις περιπτώσεις που ήταν εφικτό διεξήχθησαν δοκιμές ευαισθησίας και προσδιορισμού ορότυπου απομονωθέντων βακτηριακών στελεχών. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη θνησιμότητα μεταξύ όλων των ομάδων που έλαβαν αγωγή με απραμυκίνη και των ομάδων ελέγχου (ομάδων που δεν έλαβαν αγωγή). Διαπιστώθηκε σαφής σχέση δόσης-απόκρισης όσον αφορά το ποσοστό θνησιμότητας.

Συναφώς, πρέπει να επισημανθεί ότι η κολιβακίλλωση στις όρνιθες είναι κατά βάση συστηματική νόσος, η οποία προσβάλλει διάφορα όργανα και εισέρχεται στον οργανισμό κυρίως από το αναπνευστικό σύστημα. Αν και η αναπνευστική οδός θεωρείται σημαντική οδός μετάδοσης, αναμένεται οι

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

αντιμικροβιακές ουσίες να επενεργούν στο σημείο της λοίμωξης. Για τον λόγο αυτόν, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αποτελεσματικότητα του προϊόντος υποστηρίχθηκε από διάφορες μελέτες στις οποίες το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε για σκοπούς θεραπείας και όχι πρόληψης. Σε αυτές τις μελέτες, πριν από την έναρξη της θεραπείας, τα ζώα εξετάστηκαν τόσο βακτηριολογικά όσο και ως προς τις βλάβες στα διάφορα όργανα, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Η θεραπεία μείωσε τη θνησιμότητα, ενώ στα σφάγια δεν εντοπίστηκαν βλάβες. Εν κατακλείδι, η τεκμηρίωση που υποβλήθηκε υποστηρίζει τη θεραπευτική χρήση του Girolan για την κολιβακίλωση στις όρνιθες.

Όσον αφορά την ένδειξη για τη σαλμονέλα, υποβλήθηκαν πρόσφατα δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν καλή ευαισθησία της *Salmonella* spp. στην απραμυκίνη. Ωστόσο, τα μόνα δεδομένα που αφορούσαν συγκεκριμένα τη *Salmonella* Gallinarum προέρχονταν από τη Νιγηρία (Agbaje *et al.*, 2010⁷) και την Κορέα (Kang *et al.*, 2010⁸), ενώ η επιδημιολογική κατάσταση στην Ευρώπη ενδέχεται να είναι διαφορετική. Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για τη *Salmonella* Pullorum. Δεν υπήρχαν πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την ευαισθησία των στελεχών της *Salmonella* Gallinarum ή της *Salmonella* Pullorum που απομονώθηκαν από κλινικά περιστατικά στην Ευρώπη, διότι από το 2007 δεν έχουν εντοπιστεί στην Ευρώπη κρούσματα σαλμονέλλωσης που να έχουν προκληθεί από αυτούς τους ορότυπους.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε μία μελέτη πεδίου σε όρνιθες που είχαν μολυνθεί τεχνητά με *Salmonella* Pullorum. Ο στόχος ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θειικής απραμυκίνης η οποία χορηγήθηκε μέσω του πόσιμου νερού επί πέντε διαδοχικές ημέρες ως θεραπεία για αυτές τις λοιμώξεις σε δόσεις 75, 150 και 225 mg/λίτρο. Από τη μελέτη προέκυψε ότι οι λοιμώξεις από *Salmonella* Pullorum μπορούσαν να ελεγχθούν με απραμυκίνη. Ομοίως, και σε αυτήν την περίπτωση, δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για τη *Salmonella* Gallinarum, με αποτέλεσμα να μην εξεταστεί περαιτέρω η συγκεκριμένη ένδειξη.

Η σαλμονέλα είναι ένας από τους μικροοργανισμούς που ευθύνεται για τις συχνότερες επιδημικές εξάρσεις και κρούσματα τροφιμογενών ζωνοδόων σε ανθρώπους στην Ευρώπη (EFSA and ECDC, 2016⁴). Τα ευρωπαϊκά προγράμματα ελέγχου της σαλμονέλας στα πουλερικά στην Ευρώπη έχουν επικεντρωθεί στη *Salmonella* Enteritidis, στη *Salmonella* Typhimurium, στη *Salmonella* Hadar, στη *Salmonella* Virchow και στη *Salmonella* Infantis, ως τις πέντε πιο συχνές οροποικιλίες στη σαλμονέλλωση του ανθρώπου (κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 2160/2003⁹). Ανεπίσημα, οι πέντε αυτές οροποικιλίες είναι γνωστοί ζωνοοσολογικοί παράγοντες στο πλαίσιο των εθνικών προγραμμάτων ελέγχου που έχουν θεσπιστεί για τα πουλερικά στην Ευρώπη. Σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1177/2006¹⁰, οι αντιμικροβιακές ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο των εθνικών προγραμμάτων ελέγχου της σαλμονέλας, λόγω των κινδύνων για τη δημόσια υγεία που συνδέονται με την ανάπτυξη, την επιλογή και τη διασπορά της αντοχής. Εντούτοις, η νόσος που προκαλείται από *Salmonella* Pullorum θεωρείται εξαιρετική περίπτωση η οποία απαιτεί θεραπεία (ή σφαγή) των κλινικά προσβεβλημένων σμηνών. Αυτό αναφέρεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 2160/2003⁹ και βασίζεται σε γνώμη του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Ασφάλεια Τροφίμων (EFSA) (2004)¹¹.

Στην ίδια, ωστόσο, γνώμη του EFSA αναφέρεται επίσης ότι:

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](#)

- Οποιαδήποτε χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στα πουλερικά θα αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης και διασποράς της αντοχής σε ζωνοοσογόνα βακτήρια όπως η *Salmonella* spp.
- Σε γενικές γραμμές, οι λόγοι ασφάλειας των τροφίμων/δημόσιας υγείας που αιτιολογούν τη χρήση αντιμικροβιακών για τον έλεγχο της *Salmonella* spp. στα πουλερικά είναι λίγοι. Οποιαδήποτε χρήση σε εξαιρετικές περιπτώσεις για λόγους υγείας και καλής διαβίωσης των ζώων πρέπει να αναγνωρίζει τις επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.
- Η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών δεν είναι ποτέ εντελώς αποτελεσματική για τον έλεγχο της *Salmonella* spp., επειδή δεν είναι δυνατόν να εξαλειφθούν όλοι οι μικροοργανισμοί από ένα μολυσμένο σμήνος.
- Εάν χρησιμοποιούνται αντιμικροβιακές ουσίες σε σμήνη αναπαραγωγής ή στους άμεσους απογόνους τους, υπάρχει ο κίνδυνος διασποράς τυχόν επιλεγμένων ανθεκτικών βακτηρίων σε πολλαπλά σμήνη μέσω της μόλυνσης των αυγών προς επώαση και του περιβάλλοντος του εκκολαπτηρίου.
- Δεν διαπιστώθηκαν ιδιαίτερα πλεονεκτήματα της χρήσης των αντιμικροβιακών ουσιών σε σμήνη κρεατοπαραγωγής. Η αντιμικροβιακή θεραπεία πτηνών κρεατοπαραγωγής αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης των σφαγίων από ανθεκτική *Salmonella* spp. και ανθεκτικό *Campylobacter* spp., καθώς και από άλλα ανθεκτικά συμβιωτικά βακτήρια, τα οποία μπορούν επίσης να μεταδώσουν γονίδια αντοχής σε άλλα βακτήρια.
- Σε περίπτωση που η αντοχή στα αντιμικροβιακά έχει ήδη εκδηλωθεί, αναπτυχθεί ή αποκτηθεί, τότε η χρήση αντιμικροβιακών για τη θεραπεία κλινικά προσβεβλημένων σμηνών, την πρόληψη λοίμωξης από σαλμονέλα, ή για τη θεραπεία προσβεβλημένων σμηνών χωρίς κλινικά συμπτώματα θα ενισχύσει την επιλογή και τη διασπορά ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών σε ολόκληρη την πυραμίδα παραγωγής.

Επιπλέον, ο κανονισμός (ΕΕ) 2016/429 («νόμος για την υγεία των ζώων»)¹², ο οποίος θεσπίζει κανόνες για την πρόληψη και τον έλεγχο νόσων των ζώων που μεταδίδονται στα ζώα ή τους ανθρώπους, προβλέπει στο άρθρο 46 ότι τα κράτη μέλη δύνανται να λαμβάνουν μέτρα σχετικά με τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων για καταγεγραμμένες νόσους προκειμένου να διασφαλίζεται η πλέον αποτελεσματική πρόληψη ή ο έλεγχος των νόσων αυτών, υπό τον όρο ότι τα μέτρα αυτά είναι κατάλληλα ή αναγκαία. Τα μέτρα αυτά προβλέπουν, για παράδειγμα, απαγορεύσεις και περιορισμούς σχετικά με τη χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η ζωνοοσογόνος σαλμονέλα περιλαμβάνεται στον κατάλογο του κανονισμού. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 264 σχετικά με τις τροποποιήσεις του εν λόγω καταλόγου. Μια νόσος περιλαμβάνεται στον κατάλογο αν έχει αξιολογηθεί σύμφωνα με το άρθρο 7. Συναφώς, σε πρόσφατη επιστημονική γνώμη του EFSA (Ιούνιος 2017)¹³ αξιολογήθηκε η λοίμωξη των πουλερικών από σαλμονέλα (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum και *Salmonella* arizonae) βάσει των κριτηρίων του νόμου για την υγεία των ζώων. Σύμφωνα με την αξιολόγηση, μπορεί να θεωρηθεί ότι η σαλμονέλα πληροί τα κριτήρια συμπερίληψης στον κατάλογο καταγεγραμμένων νόσων για παρέμβαση της Ένωσης, σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 3 του νόμου για την υγεία των ζώων. Τα βασικά είδη ζώων προς καταγραφή είναι όλα τα οικόσιτα πουλερικά και τα άγρια είδη κυρίως χηνόμορφων και ορνιθόμορφων. Στην έκθεση αναφέρεται ότι στις ανεπτυγμένες χώρες οι αντιμικροβιακές ουσίες χρησιμοποιούνται σπάνια σε σμήνη (που προορίζονται για εμπορική εκμετάλλευση) για τη θεραπεία της *Salmonella* Pullorum και της *Salmonella* Gallinarum, καθώς δεν

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](#)

εξαλείφουν τη λοίμωξη από τα σμήνη, και αντ' αυτών χρησιμοποιούνται άλλα μέτρα ελέγχου, όπως υψηλό επίπεδο βιοασφάλειας, περιορισμοί μετακίνησης και ο αποδεκατισμός.

Κατά συνέπεια, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ένδειξη για τη θεραπεία της σαλμονέλας στα πουλερικά δεν μπορεί να αιτιολογηθεί και θα πρέπει να διαγραφεί από τις πληροφορίες προϊόντος του Girolan.

Όσον αφορά τους χρόνους αναμονής για το κρέας και τους εδωδιμους ιστούς των ορνίθων, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε διάφορες μελέτες μείωσης καταλοίπων. Όλες οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με τη μέγιστη δόση που προτείνεται στις πληροφορίες προϊόντος. Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων πληροφοριών, ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής των μηδέν ημερών για το κρέας και τους εδωδιμους ιστούς ορνίθων κρίθηκε αποδεκτός.

Κουνέλια

Η ένδειξη για τα κουνέλια έχει εγκριθεί στο παρελθόν στη Γαλλία, την Ιταλία και την Ισπανία. Προς υποστήριξη της προτεινόμενης ένδειξης «Θεραπεία και μεταφύλαξη βακτηριακής εντερίτιδας προκαλούμενης από ευαίσθητο στην απραμυκίνη *Escherichia coli*», ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων μελετών πεδίου.

Τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση υποδεικνύουν για την απραμυκίνη τιμή MIC₉₀ ίση με 3,5 µg/ml έναντι στελεχών *E. coli* απομονωθέντων από κουνέλια και ποσοστό ανθεκτικών στελεχών <20%.

Υποβλήθηκε μια βασική κλινική μελέτη πεδίου που διενεργήθηκε πρόσφατα σύμφωνα με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής. Σε αυτήν την τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, το Girolan, το οποίο χορηγήθηκε σε δόση 20.000 IU απραμυκίνης ανά kg σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 36 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους) την ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες, συγκρίθηκε με προϊόν αναφοράς το οποίο περιείχε κολιστίνη και χορηγήθηκε στην ομάδα ελέγχου σε δόση 100.000 IU κολιστίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Η παρουσία *E. coli* είχε διαπιστωθεί βάσει προηγούμενων βακτηριολογικών ή κλινικών αποτελεσμάτων και επιβεβαιώθηκε σε δείγματα που ελήφθησαν από κουνέλια τα οποία θανατώθηκαν ή βρέθηκαν νεκρά μετά τη συμπερίληψη στη μελέτη. Η περίοδος θεραπείας ξεκίνησε δύο εβδομάδες μετά τον απογαλακτισμό, όταν είχε πλέον διαπιστωθεί σαφώς η παρουσία συμπτωμάτων κολιβακίλωσης. Μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, η αθροιστική θνησιμότητα αυξήθηκε σε αμφότερες τις ομάδες κατά τον ίδιο τρόπο, με αποτελέσματα που δείχνουν μη κατωτερότητα της ομάδας της απραμυκίνης έναντι της ομάδας κολιστίνης. Κατά συνέπεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προτεινόμενη ένδειξη ήταν αιτιολογημένη.

Όσον αφορά τον χρόνο αναμονής, τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων έδειξαν ότι η απορρόφηση της απραμυκίνης από το έντερο μετά από διά του στόματος χορήγηση στη δοσολογία που προτείνεται στις πληροφορίες προϊόντος δεν είναι σε γενικές γραμμές υψηλή. Συνεπώς, ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής των μηδέν ημερών για το κρέας και τους εδωδιμους ιστούς κουνελιών κρίθηκε αποδεκτός.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου διενεργείται στο πλαίσιο του άρθρου 34 της οδηγίας 2001/82/EK η οποία, στην παρούσα διαδικασία, αποσκοπεί στην επίτευξη της εναρμόνισης των προϋποθέσεων εντός της ΕΕ για την έγκριση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος Girolan. Η παραπομπή οδηγεί σε πλήρη εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος. Η εν λόγω εκτίμηση επικεντρώνεται σε ζητήματα σχετικά με την εναρμόνιση τα οποία μπορούν να μεταβάλουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου.

Το Girolan είναι κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα η οποία περιέχει τη δραστική ουσία θειική απραμυκίνη. Η απραμυκίνη είναι αντιβιοτικό ευρέος φάσματος της κατηγορίας των αμινοκυκλιτολών, το οποίο παράγεται από ένα στέλεχος του *Streptomyces tenebrarius*. Η απραμυκίνη είναι βακτηριοκτόνο σε ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις και είναι αποτελεσματική έναντι αμφότερων των αρνητικών και θετικών κατά Gram βακτηρίων και ορισμένων στελεχών μυκοπλάσματος.

Αξιολόγηση οφέλους

Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων για το Girolan και τις εμπορικές του ονομασίες μπορούν να τεκμηριωθούν οι ακόλουθες ενδείξεις:

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια):

Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας προκαλούμενης από ευαίσθητο στην απραμυκίνη *Escherichia coli*.

Μόσχοι πριν από την έναρξη του μηρυκασμού:

Θεραπεία της προκαλούμενης από *Escherichia coli* βακτηριακής εντερίτιδας και των κλινικών εξάρσεων που οφείλονται σε ευαίσθητη στην απραμυκίνη *Salmonella enterica* υποείδος *enterica* οροποικιλία Dublin (*Salmonella* Dublin).

Όρνιθες:

Θεραπεία κολιβακίλωσης προκαλούμενης από ευαίσθητο στην απραμυκίνη *Escherichia coli*.

Κουνέλια:

Θεραπεία και μεταφύλαξη βακτηριακής εντερίτιδας προκαλούμενης από ευαίσθητο στην απραμυκίνη *Escherichia coli*.

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια)

Προς τεκμηρίωση της ένδειξης για τη θεραπεία της βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *E. coli*, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και κλινικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων μελετών πεδίου.

Η MIC₉₀ της απραμυκίνης για στελέχη *E. coli* τα οποία απομονώθηκαν στην Ευρώπη καταδείχθηκε ίση με 16 µg/ml, με οριακή τιμή για τον άγριο τύπο ≥ 32 µg/ml. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για τους χοίρους έδειξαν επίσης αυξητική τάση της αντοχής των απομονωθέντων στελεχών *E. coli* στην απραμυκίνη και, για τον λόγο αυτόν, προστέθηκε στην ένδειξη η φράση «ευαίσθητο στην απραμυκίνη».

Τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι το Girolan ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της προκαλούμενης από *E. coli* βακτηριακής εντερίτιδας όταν χορηγείται σε δόση 12.500 IU απραμυκίνης ανά kg σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 22,5 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους) την ημέρα επί 7 διαδοχικές ημέρες.

Μόσχοι πριν από την έναρξη του μηρυκασμού

Προς υποστήριξη της ένδειξης για τη θεραπεία προκαλούμενης από *E. coli* βακτηριακής εντερίτιδας και των κλινικών εξάρσεων που οφείλονται στη *Salmonella* Dublin, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων μελετών πεδίου.

Η MIC₉₀ της απραμυκίνης για στελέχη *E. coli* τα οποία απομονώθηκαν στην Ευρώπη καταδείχθηκε ίση με 16 µg/ml, με οριακή τιμή για τον άγριο τύπο ≥ 32 µg/ml. Σύμφωνα με τα υποβληθέντα δεδομένα προέκυψε επίσης ότι η αντοχή στην απραμυκίνη δεν είναι πολύ συχνή στα στελέχη *E. coli* που απομονώνονται από τα βοοειδή. Τα στελέχη σαλμονέλλας θεωρήθηκαν εν γένει ευαίσθητα στην απραμυκίνη (MIC $\leq$ 16 µg/ml), ενώ βρέθηκε ότι ποσοστό <5% των στελεχών *Salmonella* Dublin ήταν ανθεκτικά στην απραμυκίνη.

Τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι το Girolan ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της προκαλούμενης από *E. coli* βακτηριακής εντερίτιδας και των κλινικών εξάρσεων που οφείλονται στη *Salmonella* Dublin, όταν χορηγείται σε δόση 40.000 IU απραμυκίνης ανά κιλό σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 72 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους) την ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες.

Όρνιθες

Προς υποστήριξη της ένδειξης για τη θεραπεία της κολιβακίλωσης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων μελετών πεδίου.

Καταδείχθηκε τιμή 8 µg/ml ή κατώτερη για την MIC₉₀ της απραμυκίνης έναντι των απομονωθέντων στην Ευρώπη στελεχών *E. coli*, το δε ποσοστό αντοχής των απομονωθέντων από όρνιθες στελεχών *E. coli* στην απραμυκίνη ήταν κατώτερο του 10%.

Τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι το Girolan ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της κολιβακίλωσης, όταν χορηγείται σε δόση 80.000 IU απραμυκίνης ανά κιλό σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 144 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους) την ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες.

Όσον αφορά τη χρήση του Girolan κατά της σαλμονέλας θεωρήθηκε ότι, σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1177/2006¹⁰, οι αντιμικροβιακές ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και τη θεραπεία της σαλμονέλας στα πουλερικά πλην εξαιρετικών περιπτώσεων. Επιπλέον, στον κανονισμό (ΕΕ) 2016/429 («ο νόμος για την υγεία των ζώων»)¹², αναφέρεται ότι τα κράτη μέλη δύνανται να λαμβάνουν μέτρα σχετικά με τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων για καταγεγραμμένες στον κατάλογο νόσους προκειμένου να διασφαλίζεται η πλέον αποτελεσματική πρόληψη ή ο έλεγχος των νόσων αυτών. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σχετικά με τις τροποποιήσεις του καταλόγου. Μια νόσος περιλαμβάνεται στον κατάλογο αν έχει αξιολογηθεί σύμφωνα με το άρθρο 7. Συναφώς, σε πρόσφατη επιστημονική γνώμη του EFSA¹³ (2017) αξιολογήθηκε η λοίμωξη των πουλερικών από σαλμονέλα (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* και *Salmonella arizonae*) βάσει των κριτηρίων του νόμου για την υγεία των ζώων. Σύμφωνα με την αξιολόγηση, μπορεί να θεωρηθεί ότι η σαλμονέλα πληροί τα κριτήρια συμπερίληψης στον κατάλογο καταγεγραμμένων νόσων για παρέμβαση της Ένωσης, σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 3 του νόμου για την υγεία των ζώων. Τα βασικά είδη ζώων προς καταγραφή είναι όλα τα οικόσιτα πουλερικά και τα άγρια είδη κυρίως χηνόμορφων και ορνιθόμορφων. Στην έκθεση αναφέρεται ότι στις ανεπτυγμένες χώρες οι αντιμικροβιακές ουσίες χρησιμοποιούνται σπάνια σε σμήνη (που προορίζονται για εμπορική εκμετάλλευση) για τη θεραπεία της *Salmonella Pullorum* και της *Salmonella Gallinarum*, καθώς δεν εξαλείφουν τη λοίμωξη από τα σμήνη και, αντ' αυτών, χρησιμοποιούνται άλλα μέτρα ελέγχου, όπως υψηλό επίπεδο βιοασφάλειας, περιορισμοί μετακίνησης και ο αποδεκατισμός. Κατά συνέπεια, η ένδειξη αυτή διαγράφηκε.

Κουνέλια

Προς τεκμηρίωση της ένδειξης για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *E. coli*, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και κλινικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων μελετών πεδίου.

Τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση υποδεικνύουν για την απραμυκίνη τιμή MIC₉₀ ίση με 3,5 µg/ml έναντι στελεχών *E. coli* απομονωθέντων από κουνέλια και ποσοστό ανθεκτικών στελεχών <20%.

Τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι το Girolan ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της προκαλούμενης από *E. coli* βακτηριακής εντερίτιδας όταν χορηγείται σε δόση 20.000 IU απραμυκίνης ανά κιλό σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 36 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους) την ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες.

Αξιολόγηση κινδύνου

Όσον αφορά την ποιότητα, βάσει των υποβληθέντων ιστορικών δεδομένων από τις παρτίδες, για το φαρμακευτικό προϊόν τεκμηριώθηκε η δραστικότητα-στόχος των 552.000 IU/g θειικής απραμυκίνης. Όλες οι αναφορές σχετικά με τη δραστικότητα της απραμυκίνης εκφρασμένης σε «g απραμυκίνης» και οι αναφορές σχετικά με τις δοσιμετρικές συσκευές διαγράφηκαν από τις πληροφορίες προϊόντος. Επίσης, η διάρκεια ζωής μειώθηκε στους 18 μήνες.

Επειδή στις περισσότερες περιλήψεις χαρακτηριστικών προϊόντος τα δοσολογικά σχήματα που συνιστώνται από την CVMP δεν έχουν αυξηθεί και οι ενδείξεις δεν έχουν επεκταθεί σε σχέση με τις εγκεκριμένες, από την αξιολόγηση της ασφάλειας των ειδών ζώων και της ασφάλειας του χρήστη δεν προκύπτουν νέα ζητήματα. Οι εναρμονισμένες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που προτείνονται στις πληροφορίες προϊόντος θεωρήθηκαν επαρκείς για τη διασφάλιση της ασφάλειας των χρηστών του προϊόντος.

Υποβλήθηκαν αρκετές μελέτες μείωσης καταλοίπων στα διάφορα είδη ζώων, οι οποίες διέφεραν από άποψη αξιοπιστίας δεδομένων, σχεδιασμού μελέτης, υποβολής αναφορών και, κατ' επέκταση, ως προς τα αποτελέσματά τους. Η εναρμόνιση των χρόνων αναμονής βασίστηκε στις καλύτερα διενεργηθείσες και στις πιο αξιόπιστες μελέτες.

Ο πιθανός κίνδυνος για το περιβάλλον δεν έχει εξεταστεί στο πλαίσιο της συγκεκριμένης παραπομπής. Ωστόσο, καθώς τα δοσολογικά σχήματα και οι ενδείξεις δεν έχουν επεκταθεί, δεν προκύπτει αύξηση της έκθεσης του περιβάλλοντος στη δραστική ουσία.

Οι κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση του Girolan είναι εκείνοι που γενικά αποδίδονται σε αντιμικροβιακές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται σε ζώα που προορίζονται για την παραγωγή τροφίμων, δηλ. ανάπτυξη αντοχής των βακτηρίων-στόχων στις αντιμικροβιακές ουσίες, διασπορά ανθεκτικών βακτηρίων/παραγόντων αντοχής κ.λπ.

Αν και οι κίνδυνοι αυτοί δεν έχουν αξιολογηθεί με βεβαιότητα, το ενδεχόμενο επιπτώσεων στην ανθρώπινη υγεία μέσω διασταυρούμενης αντοχής στη γενταμυκίνη και σε άλλες ουσίες της κατηγορίας των αμινογλυκοσιδών είναι υπαρκτό. Τα ανθρώπινα και τα ζωικά βακτήρια χαρακτηρίζονται από τους ίδιους γενετικούς παράγοντες που καθορίζουν τη μικροβιακή αντοχή. Η αντοχή μπορεί να αποτελεί άμεση πηγή ανησυχίας κατά την προσβολή από παθογόνα ζωνοδόσων, όπως το *Campylobacter* και ο *Enterococcus*, ή μπορεί να μεταβιβάζεται οριζόντια σε ανθρώπινα παθογόνα μέσω κινητών γενετικών στοιχείων. Οι αμινογλυκοσίδες χαρακτηρίζονται από τον ΠΟΥ (2017)¹⁴ ως κρίσιμης σημασίας για τη θεραπεία συγκεκριμένων λοιμώξεων από ζωνοδόσους στους ανθρώπους (όπως οι λοιμώξεις από *Enterococcus*).

Μέτρα διαχείρισης ή άμβλυνσης του κινδύνου

Ο δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και, γενικότερα, την υγεία των ζώων και των ανθρώπων, αμβλύνεται μέσω:

- του περιορισμού των ενδείξεων στις ενδείξεις που τεκμηριώνονται επαρκώς από τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα
- των εναρμονισμένων πληροφοριών προϊόντος για το Girolan οι οποίες περιέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες ώστε να διασφαλίζεται η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του προϊόντος.

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

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Το Girolan και η συναφής εμπορική του ονομασία Apralan αποδείχθηκε αποτελεσματικό για τις ενδείξεις στους χοίρους (απογαλακτισμένα χοιρίδια), στους μόσχους πριν από την έναρξη του μηρυκασμού, στις όρνιθες (κρεατοπαραγωγά ορνίθια) και στα κουνέλια που αναφέρονται ανωτέρω.

Οι κίνδυνοι για τους χρήστες θεωρήθηκαν χαμηλοί, ενώ επαρκείς πληροφορίες περιλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος για τη διασφάλιση της ασφάλειας του χρήστη.

Ορίσθηκαν ικανοποιητικοί χρόνοι αναμονής ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των καταναλωτών.

Έχοντας εξετάσει τους λόγους της παραπομπής και τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

4. Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της γνώμης της CVMP στις 5 Οκτωβρίου 2017 σχετικά με την παρούσα διαδικασία παραπομπής, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας ζήτησαν επανεξέταση της συγκεκριμένης γνώμης.

Οι λόγοι για τους οποίους οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ζήτησαν επανεξέταση υποβλήθηκαν στις 18 Δεκεμβρίου 2017.

Το αντικείμενο της επανεξέτασης αφορούσε τη διάρκεια ζωής του προϊόντος πριν από το πρώτο άνοιγμα, ο οποίος μειώθηκε από 3 έτη σε 18 μήνες. Στους αναλυτικούς λόγους επανεξέτασης, ο ΚΑΚ ζήτησε διάρκεια ζωής 24 μηνών, βάσει των δεδομένων σταθερότητας που υποβλήθηκαν κατά τη διαδικασία παραπομπής.

Για τις 3 παρτίδες τελικού προϊόντος συσκευασμένου στους τελικούς περιέκτες (φιάλες, σάκοι και φακελίσκοι σε δύο διαφορετικά μεγέθη) υποβλήθηκαν δεδομένα που αφορούσαν 36 μήνες. Ως εκ τούτου, τα υποβληθέντα δεδομένα περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό παρτίδων από κάθε τύπο περιέκτη για ολόκληρη την προτεινόμενη διάρκεια ζωής. Αν και όλα τα χρονικά σημεία δοκιμής αυτών των παρτίδων δεν ευθυγραμμίζονται με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, σε όλες τις περιπτώσεις υποβλήθηκαν δεδομένα για τουλάχιστον 5 χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της μελέτης σταθερότητας, γεγονός που επιτρέπει τον προσδιορισμό της τάσης των δεδομένων. Τα αποτελέσματα της δοκιμής παρουσιάζονται ως % της τιμής στόχου των 552.000 IU/g. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι το τελικό προϊόν είναι σταθερό επί 36 μήνες χωρίς σημαντική μεταβολή στο περιεχόμενο σε δραστική ουσία. Η διαπίστωση αυτή υποστηρίζεται επίσης από στατιστική ανάλυση που υπέβαλε ο ΚΑΚ, η οποία καταδεικνύει ότι δεν υπάρχει μεταβολή στη δοκιμή με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, δεν υποβλήθηκαν οι συνθήκες αποθήκευσης για τις συγκεκριμένες μελέτες σταθερότητας, με αποτέλεσμα να μην είναι σαφές εάν διεξήχθησαν σε συνθήκες θερμοκρασίας 25 °C/σχετικής υγρασίας 60% σύμφωνα με τις απαιτήσεις της «Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (Κατευθυντήρια γραμμή για τη δοκιμή σταθερότητας των υφιστάμενων δραστικών ουσιών και των συναφών τελικών προϊόντων) (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)»¹⁵. Στην παράγραφο 6.4 της συμφωνηθείσας ΠΧΠ αναφέρεται ότι δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος. Η απουσία προφυλάξεων κατά τη φύλαξη του προϊόντος βασίζεται σε ιστορικά δεδομένα και είχε ήδη εγκριθεί στα επιμέρους κράτη μέλη πριν από τη διαδικασία παραπομπής. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής δεν υποβλήθηκαν δεδομένα σταθερότητας υπό τεχνητές συνθήκες μελέτης. Παρόλο που δεν είναι σαφές εάν τα δεδομένα σταθερότητας προέκυψαν υπό ελεγχόμενες συνθήκες ή όχι, δεδομένης της απουσίας σημαντικής μεταβολής στο περιεχόμενο σε δραστική ουσία και του

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

γεγονότος ότι η διάρκεια ζωής του προϊόντος ήταν κατά το παρελθόν 3 έτη, τα δεδομένα θεωρούνται επαρκή για την τεκμηρίωση διάρκειας ζωής 2 ετών για το τελικό προϊόν, όπως προτάθηκε από τον ΚΑΚ.

Γενικά πορίσματα της CVMP μετά την επανεξέταση

Κατόπιν εξέτασης των σχετικών πληροφοριών που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αρχικής διαδικασίας αξιολόγησης και των λεπτομερών λόγων επανεξέτασης που προέβαλαν οι ΚΑΚ, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προηγούμενη γνώμη της θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

Παράγραφος 6.3 της ΠΧΠ

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 2 έτη.
Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση σε πόσιμο νερό/γάλα ως υποκατάστατο του νερού σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.

Για συσκευασίες μίας δόσης (φακελίσκοι):

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: άμεση χρήση.

Για συσκευασίες πολλαπλών δόσεων (φιάλη και σάκος):

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 28 ημέρες.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- η CVMP έκρινε ότι σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η CVMP ανασκόπησε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και έλαβε υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν,

η CVMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για το Girolan και τη συναφή εμπορική του ονομασία Apralan όπως αναφέρονται στο παράρτημα I, για τις οποίες οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(Επινοηθείσα ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος)

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα για χοίρους, μόσχους, όρνιθες και κουνέλια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g περιέχει:

Δραστικό συστατικό:

Απραμυκίνη.....552.000 IU* (ως θεϊκή απραμυκίνη)

* IU – διεθνείς μονάδες

Έκδοχα:

Κανένα.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα.

Ελαφρώς ως μεσαία καφέ κοκκώδης σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια), μόσχοι πριν την έναρξη του μηρυκασμού, όρνιθες (κρεατοπαραγωγής) και κουνέλια.

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια):

Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Μόσχοι πριν την έναρξη του μηρυκασμού:

Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* και κλινικά συμπτώματα εξαιτίας του ορότυπου *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Dublin (Σαλμονέλα Dublin) ευαίσθητο στην απραμυκίνη. Η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε προηγούμενη επιβεβαίωση των εμπλεκόμενων ορότυπων Σαλμονέλας ή τουλάχιστον της διαθεσιμότητας των επιδημιολογικών δεδομένων που επιβεβαιώνουν την παρουσία αυτού του ορότυπου.

Όρνιθες:

Θεραπεία κολιβακίλωσης που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Κουνέλια:

Θεραπεία και μεταφύλαξη βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

4.3 Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στην απραμυκίνη.

Να μην χρησιμοποιείται σε μόσχους με λειτουργία του πρώτου στομάχου των μηρυκαστικών.
Να μην χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από διαταραχές ήπατος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Καμία.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να βασίζεται στη δοκιμή ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (σε επίπεδο περιοχής, αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των ελεγχόμενων βακτηρίων.

Όπου γίνεται διάγνωση της *Σαλμονέλλας* Dublin στο αγρόκτημα, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης μέτρων ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της συνεχούς παρακολούθησης της κατάστασης της ασθένειας, του εμβολιασμού, της βιοασφάλειας και των ελέγχων κίνησης. Θα πρέπει να ακολουθούνται τα εθνικά προγράμματα ελέγχου, όπου διατίθενται.

Τυχόν χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που παρεκκλίνει από τις οδηγίες που δίνονται στην Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό της βακτηριακής αντοχής στην απραμυκίνη και ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλες αμινογλυκοσίδες εξαιτίας του ενδεχομένου διασταυρούμενης αντοχής.

Όταν χρησιμοποιείται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Τα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην απραμυκίνη ή σε οποιαδήποτε άλλη αμινογλυκοσίδη θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το προϊόν.

Το προϊόν αυτό ενδέχεται να προκαλέσει ερεθισμό ή ευαισθησία μετά από επαφή με το δέρμα ή τα μάτια ή εισπνοή.

Αποφεύγετε επαφή με τα μάτια, το δέρμα και τις βλεννογόνες μεμβράνες και την εισπνοή σκόνης καθώς προετοιμάζετε το φαρμακούχο νερό/γάλα.

Χρησιμοποιείτε προσωπικό προστατευτικό εξοπλισμό αποτελούμενο από γάντια, μάσκα, προστατευτικά γυαλιά και προστατευτική ενδυμασία όταν χειρίζεστε το προϊόν.

Πλένετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, ξεπλύνετε τη μολυσμένη περιοχή με άφθονο νερό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε καλά με σαπούνι και νερό. Αν επιμένει ο ερεθισμός, ζητήστε ιατρική συμβουλή.

Στην περίπτωση της τυχαίας κατάποσης, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα του φαρμάκου στον ιατρό.

Σε περίπτωση έναρξης των συμπτωμάτων μετά από έκθεση, όπως δερματικό εξάνθημα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα στον ιατρό. Το πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και των ματιών ή η δυσκολία κατά την αναπνοή αποτελούν πιο σοβαρά συμπτώματα και χρήζουν επείγουσας ιατρικής βοήθειας.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Δεν είναι γνωστή καμία.

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Χοίροι:

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε χοιρομητέρες δεν έχει αποδειχθεί κατά την κύηση και τη γαλουχία. Χρησιμοποιήστε το μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Βοοειδή:

Η χρήση δεν προορίζεται κατά τη διάρκεια κύησης ή γαλουχίας.

Κουνέλια:

Δόσεις απραμυκίνης από στόματος που χορηγούνται από την 6^η έως τη 18^η ημέρα της κύησης (συμπεριλαμβανομένων των δόσεων χαμηλότερων των θεραπευτικών δόσεων), παρουσίασαν ενδείξεις εμβρυοτοξικών επιδράσεων. Μην χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της κύησης.

Όρνιθες:

Μην χρησιμοποιείτε σε όρνιθες ωοπαραγωγής και εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αμινογλυκοσίδες ενδέχεται να έχουν αρνητική επίδραση στη λειτουργία του ήπατος. Η χορήγηση αμινογλυκοσιδών σε ζώα που πάσχουν από νεφρική δυσλειτουργία ή σε συνδυασμό με ουσίες που επίσης επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία ενδέχεται κατά συνέπεια να παρουσιάσει κίνδυνο δηλητηρίασης.

Οι αμινογλυκοσίδες ενδέχεται να προκαλέσουν νευρομυϊκό αποκλεισμό. Ως εκ τούτου, συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη μια τέτοια επίδραση όταν γίνεται αναισθησία σε ζώα που βρίσκονται σε θεραπεία.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης:

Να χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού. Τα συστήματα πόσιμου νερού θα πρέπει να είναι καθαρά και χωρίς σκουριά για την αποφυγή μείωσης της δράσης.

Στην περίπτωση μόσχων, μπορεί να χορηγηθεί στο γάλα ή σε υποκατάστατο γάλακτος.

Δοσολογία:

Χοίροι:

Χορηγείτε 12.500 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 22,5 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 7 συνεχόμενες ημέρες.

Μόσχοι:

Χορηγείτε 40.000 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 72 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

Όρνιθες:

Χορηγείτε 80.000 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 144 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

Κουνέλια:

Χορηγείτε 20.000 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 36 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

Η πρόσληψη του φαρμακούχου νερού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ζώων. Για την επίτευξη της σωστής δόσης, η συγκέντρωση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Το βάρος των ζώων πρέπει να προσδιορίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα ώστε να αποφεύγεται η υποδοσολογία.

Το φαρμακούχο νερό θα πρέπει να είναι η μόνη πόσιμη πηγή. Το φαρμακούχο νερό θα πρέπει να ανανεώνεται ανά 24 ώρες. Τα διαλύματα σε γάλα και ανασυσταθέν υποκατάστατο γάλακτος θα πρέπει να ετοιμάζονται αμέσως πριν τη χρήση.

Τα ζώα με οξείες ή σοβαρές κλινικές καταστάσεις που δεν μπορούν να πιουν, θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή παρεντερική αγωγή.

Η δοσολογία του προϊόντος (mg) που θα ενσωματωθεί σε 1 l νερό ή γάλα θα πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Δόση (mg προϊόντος ανά kg σωματικού βάρους ημερησίως)}}{\text{Μέσος όρος ημερήσιας πρόσληψης νερού (l/ζώο)}} \times \frac{\text{μέσο σωματικό βάρος (kg) των προς θεραπεία ζώων}}{1} = \text{mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού/γάλακτος}$$

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

Χοίροι: έχει χορηγηθεί στους χοίρους έως και εννέα φορές το επίπεδο της συνιστώμενης χρήσης στο πόσιμο νερό τους για 28 ημέρες χωρίς ανεπιθύμητη αντίδραση.

Μόσχοι: χορηγήθηκε στους μόσχους απραμυκίνη σε υποκατάστατο γάλακτος, καθημερινά για πέντε ημέρες, σε δόσεις έως και 120 mg/kg του σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε τοξική επίδραση.

Όρνιθες: δεν υπήρξε θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε στις όρνιθες μονή δόση από στόματος 1.000 mg/kg σωματικού βάρους. Χορηγήθηκε στις όρνιθες έως και πέντε φορές το επίπεδο της συνιστώμενης χρήσης για 15 ημέρες χωρίς ανεπιθύμητη αντίδραση.

Οι πιθανές δηλητηριάσεις μπορούν να αναγνωριστούν από τα ακόλουθα συμπτώματα: μαλακά κόπρανα, διάρροια, εμετός (απώλεια βάρους, ανορεξία και παρόμοια), νεφρική δυσλειτουργία και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (μειωμένη δραστηριότητα, απώλεια αντανακλαστικών, σπασμοί κ.λπ.). Μην υπερβαίνετε την συνιστώμενη δοσολογία.

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Μόσχοι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 28 ημέρες.

Όρνιθες:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Να μην χρησιμοποιείται σε πτηνά που παράγουν ή που προορίζονται για παραγωγή αυγών για ανθρώπινη κατανάλωση. Μην χρησιμοποιείτε εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

Κουνέλια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: εντερικά αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά.

Κωδικός ATCvet: QA07AA92.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η απραμυκίνη είναι ένα ευρέος φάσματος βακτηριοκτόνο αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό του οποίου η δράση προκύπτει από τη δέσμευση στην υπομονάδα 30S του ριβοσώματος, αποτρέποντας την πρωτεϊνική σύνθεση και διακόπτοντας τη διαπερατότητα της μεμβράνης από τα βακτήρια. Η απραμυκίνη είναι αποτελεσματική κατά Γκράμ αρνητικών βακτηρίων (*Σαλμονέλα* και *Escherichia coli*).

Μηχανισμοί αντίστασης: διαφορετικά ένζυμα αμινογλυκοσίδης 3-N-ακετυλοτρανσφεράσης (AAC-3) σχετίζονται με την αντοχή στην απραμυκίνη. Αυτά τα ένζυμα προσδίδουν διαφορετική διασταυρούμενη αντοχή έναντι άλλων αμινογλυκοσίδων. Ορισμένα στελέχη της *Salmonella Typhimurium* DT104 εκτός από την αντοχή έναντι των βήτα-λακταμών, της στρεπτομυκίνης, των τετρακυκλίνων και των σουλφοναμίδων φέρουν ένα συζευκτικό πλασμίδιο αντοχής κατά της απραμυκίνης. Η αντοχή στην απραμυκίνη μπορεί να επηρεαστεί από την συν-επιλογή (η αντοχή στην απραμυκίνη έχει περιγραφεί ότι βρίσκεται στο ίδιο κινητό γενετικό στοιχείο όπως και άλλοι καθοριστικοί παράγοντες αντοχής του Enterobacteriaceae) και τη διασταυρούμενη αντοχή (π.χ. με γενταμικίνη).

Η αντοχή που αναπτύσσεται από χρωμοσωμική ανθεκτικότητα είναι ελάχιστη για τις περισσότερες αμινογλυκοσίδες.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Η από του στόματος χορήγηση της απραμυκίνης προορίζεται για αντιμικροβιακή δραστηριότητα εντός του εντέρου. Η απραμυκίνη απορροφάται ελάχιστα, αλλά η απορρόφηση μπορεί να αυξηθεί στα νεαρά ζώα και σε ζώα με διαταραγμένο εντερικό φραγμό.

Απορρόφηση:

Η απορρόφηση ενδέχεται να είναι υψηλή στα νεογέννητα ζώα, αλλά μειώνεται γρήγορα τις πρώτες εβδομάδες της ζωής.

Μόσχοι. Τα επίπεδα του ορού φθάνουν στο μέγιστο σε περίπου 6 ώρες με μια τιμή 2,4 µg/ml μετά την από του στόματος χορήγηση 40 mg απραμυκίνης/kg σωματικού βάρους.

Κατανομή, βιομετατροπή και απέκκριση:

Η απραμυκίνη εκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων, σε ενεργή μορφή, και μόνο μια μικρή ποσότητα απεκκρίνεται στα ούρα.

Χοίροι. Πολύ μικρός μεταβολισμός της απραμυκίνης λαμβάνει χώρα στο ζώο.

Κατά τη χορήγηση ¹⁴C-απραμυκίνης σε χοίρους βάρους 10 kg, περίπου 83% ανακτήθηκε μέσω των κοπράνων και 4% μέσω των ούρων ως ¹⁴C-απραμυκίνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κανένα.

6.2 Κύριες ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 2 έτη.

Διάρκεια ζωής μετά από αραίωση σε πόσιμο νερό/υποκατάστατο γάλακτος σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.

Για συσκευασίες μονής δόσης (φακελάκια):

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: άμεση χρήση.

Για συσκευασίες πολλαπλών δόσεων (φιάλη και σακούλα):

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 28 ημέρες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Τετράφυλλο φακελάκι τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PET)/πολυαιθυλενίου/φύλλου αλουμινίου/ιονομερούς Surlyn, σφραγισμένο υπό θερμότητα και πίεση. Κάθε φακελάκι περιέχει 1×10^6 IU θειικής απραμυκίνης και βάρος 1,8 g του προϊόντος. Τα φακελάκια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 50 φακελάκια.

Τετράφυλλο φακελάκι τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PET)/πολυαιθυλενίου/φύλλου αλουμινίου/ιονομερούς Surlyn, σφραγισμένο υπό θερμότητα και πίεση. Κάθε φακελάκι περιέχει 2×10^6 IU θειικής απραμυκίνης και βάρος 3,6 g του προϊόντος. Τα φακελάκια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 50 φακελάκια.

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου. Κάθε φιάλη περιέχει 50×10^6 IU θειικής απραμυκίνης και βάρος 91 g του προϊόντος.

Πολυστρωματική χάρτινη τσάντα με τετράγωνο πάτο με υπό πίεση σιαγόνες θερμοσυγκόλλησης. Κάθε τσάντα περιέχει 1.000×10^6 IU θειικής απραμυκίνης και βάρος 1.812 g του προϊόντος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός μη χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χαρτοκιβώτιο (φακελάκι)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Επινοηθείσα ονομασία>

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα για χοίρους, μόσχους, όρνιθες και κουνέλια

Απραμυκίνη (θειική)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

1 g περιέχει 552.000 IU απραμυκίνης (ως θειική απραμυκίνη)

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

50 φακελάκια

5. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Χοίροι, μόσχοι, όρνιθες και κουνέλια.

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

8. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνοι αναμονής:

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Μόσχοι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 28 ημέρες.

Όρνιθες:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Να μην χρησιμοποιείται σε πτηνά που παράγουν ή που προορίζονται για παραγωγή αυγών για ανθρώπινη κατανάλωση. Μην χρησιμοποιείτε εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

Κουνέλια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}

Μόλις αραιωθεί, να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, άμεση χρήση.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Απόρριψη: βλ. εσωκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης.

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση. Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
--

Παρτίδα:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φακελάκι

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Επινοηθείσα ονομασία>

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα για χοίρους, μόσχους, όρνιθες και κουνέλια

Απραμυκίνη (θειική)

2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α)

1 g περιέχει 552.000 IU απραμυκίνης (ως θειική απραμυκίνη)

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤ' ΑΡΙΘΜΟ ΔΟΣΕΩΝ

1 x 10⁶ IU

2 x 10⁶ IU

4. ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

5. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνοι αναμονής:

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Μόσχοι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 28 ημέρες.

Όρνιθες:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Να μην χρησιμοποιείται σε πτηνά που παράγουν ή που προορίζονται για παραγωγή αυγών για ανθρώπινη κατανάλωση. Μην χρησιμοποιείτε εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

Κουνέλια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}>

Μόλις αραιωθεί, να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, άμεση χρήση.

8. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»
--

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ -
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΕΤΙΚΕΤΑ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ**

Φιάλη (φυλλάδιο) και τσάντα (ετικέτα)

**1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ
ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΕΟΧ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ**

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

Παραγωγός υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων: να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Επινοηθείσα ονομασία>

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα για χοίρους, μόσχους, όρνιθες και κουνέλια

Απραμυκίνη (θειική)

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

1 g περιέχει 552.000 IU απραμυκίνης (ως θειική απραμυκίνη)

Ελαφρώς ως μεσαία καφέ κοκκώδης σκόνη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα

5. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

50 x 10⁶ IU (φιάλη)

1.000 x 10⁶ IU (τσάντα)

6. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια):

Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Μόσχοι πριν την έναρξη του μηρυκασμού:

Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* και κλινικά συμπτώματα εξαιτίας του ορότυπου *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Dublin (Σαλμονέλα Dublin) ευαίσθητο στην απραμυκίνη. Η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε προηγούμενη επιβεβαίωση των εμπλεκόμενων ορότυπων Σαλμονέλας ή τουλάχιστον της διαθεσιμότητας των επιδημιολογικών δεδομένων που επιβεβαιώνουν την παρουσία αυτού του ορότυπου.

Όρνιθες:

Θεραπεία κολιβακίλωσης που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Κουνέλια:

Θεραπεία και μεταφύλαξη βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

7. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στην απραμυκίνη.

Να μην χρησιμοποιείται σε μόσχους με λειτουργία του πρώτου στομάχου των μηρυκαστικών.

Να μην χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από διαταραχές ήπατος.

8. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Δεν είναι γνωστή καμία.

Εάν παρατηρήσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμη και αυτές που δεν έχουν ήδη αναφερθεί σε αυτό το φύλλο οδηγιών ή νομίζετε ότι το φάρμακο δεν έδρασε, ενημερώστε τον κτηνίατρό σας.

9. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια), μόσχοι πριν την έναρξη του μηρυκασμού, όρνιθες (κρεατοπαραγωγής) και κουνέλια.

10. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Τρόπος χορήγησης:

Να χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού. Τα συστήματα πόσιμου νερού θα πρέπει να είναι καθαρά και χωρίς σκουριά για την αποφυγή μείωσης της δράσης.

Στην περίπτωση μόσχων, μπορεί να χορηγηθεί στο γάλα ή σε υποκατάστατο γάλακτος.

Δοσολογία:

Χοίροι:

Χορηγείτε 12.500 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 22,5 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 7 συνεχόμενες ημέρες.

Μόσχοι:

Χορηγείτε 40.000 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 72 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

Όρνιθες:

Χορηγείτε 80.000 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 144 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

Κουνέλια:

Χορηγείτε 20.000 IU (διεθνείς μονάδες) θεικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 36 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

11. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η πρόσληψη του φαρμακούχου νερού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ζώων. Για την επίτευξη της σωστής δόσης, η συγκέντρωση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Το βάρος των ζώων πρέπει να προσδιορίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα ώστε να αποφεύγεται η υποδοσολογία.

Το φαρμακούχο νερό θα πρέπει να είναι η μόνη πόσιμη πηγή. Το φαρμακούχο νερό θα πρέπει να ανανεώνεται ανά 24 ώρες. Τα διαλύματα σε γάλα και ανασυσταθέν υποκατάστατο γάλακτος θα πρέπει να ετοιμάζονται αμέσως πριν τη χρήση.

Τα ζώα με οξείες ή σοβαρές κλινικές καταστάσεις που δεν μπορούν να πιουν, θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή παρεντερική αγωγή.

Η δοσολογία του προϊόντος (mg) που θα ενσωματωθεί σε 1 l νερό ή γάλα θα πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Δόση (mg προϊόντος ανά kg σωματικού βάρους ημερησίως)}}{\text{Μέσος όρος ημερήσιας πρόσληψης νερού (l/ζώο)}} \times \frac{\text{μέσο σωματικό βάρος (kg) των προς θεραπεία ζώων}}{1} = \text{mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού/γάλακτος}$$

12. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνοι αναμονής:

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Μόσχες:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 28 ημέρες.

Όρνιθες:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Να μην χρησιμοποιείται σε πτηνά που παράγουν ή που προορίζονται για παραγωγή αυγών για ανθρώπινη κατανάλωση. Μην χρησιμοποιείτε εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

Κουνέλια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο χαρτοκιβώτιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξεως συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

14. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση στα ζώα:

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να βασίζεται στη δοκιμή ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (σε επίπεδο περιοχής, αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των ελεγχόμενων βακτηρίων.

Όπου γίνεται διάγνωση της Σαλμονέλας Dublin στο αγρόκτημα, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης μέτρων ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της συνεχούς παρακολούθησης της κατάστασης της ασθένειας, του εμβολιασμού, της βιοασφάλειας και των ελέγχων κίνησης. Θα πρέπει να ακολουθούνται τα εθνικά προγράμματα ελέγχου, όπου διατίθενται.

Τυχόν χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που παρεκκλίνει από τις οδηγίες που δίνονται στην Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό της βακτηριακής αντοχής στην απραμυκίνη και ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλες αμινογλυκοσίδες εξαιτίας του ενδεχομένου διασταυρούμενης αντοχής.

Όταν χρησιμοποιείται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσης, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Τα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην απραμυκίνη ή σε οποιαδήποτε άλλη αμινογλυκοσίδη θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το προϊόν.

Το προϊόν αυτό ενδέχεται να προκαλέσει ερεθισμό ή ευαισθησία μετά από επαφή με το δέρμα ή τα μάτια ή εισπνοή.

Αποφεύγετε επαφή με τα μάτια, το δέρμα και τις βλεννογόνες μεμβράνες και την εισπνοή σκόνης καθώς προετοιμάζετε το φαρμακώχο νερό/γάλα.

Χρησιμοποιείτε προσωπικό προστατευτικό εξοπλισμό αποτελούμενο από γάντια, μάσκα, προστατευτικά γυαλιά και προστατευτική ενδυμασία όταν χειρίζεστε το προϊόν.

Πλένετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, ξεπλύνετε τη μολυσμένη περιοχή με άφθονο νερό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε καλά με σαπούνι και νερό. Αν επιμένει ο ερεθισμός, ζητήστε ιατρική συμβουλή.

Στην περίπτωση της τυχαίας κατάποσης, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα του φαρμάκου στον ιατρό.

Σε περίπτωση έναρξης των συμπτωμάτων μετά από έκθεση, όπως δερματικό εξάνθημα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα στον ιατρό. Το πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και των ματιών ή η δυσκολία κατά την αναπνοή αποτελούν πιο σοβαρά συμπτώματα και χρήζουν επείγουσας ιατρικής βοήθειας.

Κύηση και γαλουχία:

Χοίροι:

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε χοιρομητέρες δεν έχει αποδειχθεί κατά την κύηση και τη γαλουχία. Χρησιμοποιήστε το μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Βοοειδή:

Η χρήση δεν προορίζεται κατά τη διάρκεια κύησης ή γαλουχίας.

Κουνέλια:

Δόσεις απραμυκίνης από στόματος που χορηγούνται από την 6η έως τη 18η ημέρα της κύησης (συμπεριλαμβανομένων των δόσεων χαμηλότερων των θεραπευτικών δόσεων), παρουσίασαν ενδείξεις εμβρυοτοξικών επιδράσεων. Μην χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ωτοτοκία:

Όρνιθες:

Μην χρησιμοποιείτε σε όρνιθες ωοπαραγωγής και εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Οι αμινογλυκοσίδες ενδέχεται να έχουν αρνητική επίδραση στη λειτουργία του ήπατος. Η χορήγηση αμινογλυκοσιδών σε ζώα που πάσχουν από νεφρική δυσλειτουργία ή σε συνδυασμό με ουσίες που επίσης επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία ενδέχεται κατά συνέπεια να παρουσιάσει κίνδυνο δηλητηρίασης.

Οι αμινογλυκοσίδες ενδέχεται να προκαλέσουν νευρομυϊκό αποκλεισμό. Ως εκ τούτου, συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη μια τέτοια επίδραση όταν γίνεται αναισθησία σε ζώα που βρίσκονται σε θεραπεία.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα):

Χοίροι: έχει χορηγηθεί στους χοίρους έως και εννέα φορές το επίπεδο της συνιστώμενης χρήσης στο πόσιμο νερό τους για 28 ημέρες χωρίς ανεπιθύμητη αντίδραση.

Μόσχες: χορηγήθηκε στους μόσχους απραμυκίνη σε υποκατάστατο γάλακτος, καθημερινά για πέντε ημέρες, σε δόσεις έως και 120 mg/kg του σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε τοξική επίδραση.

Όρνιθες: δεν υπήρξε θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε στις όρνιθες μονή δόση από στόματος 1.000 mg/kg σωματικού βάρους. Χορηγήθηκε στις όρνιθες έως και πέντε φορές το επίπεδο της συνιστώμενης χρήσης για 15 ημέρες χωρίς ανεπιθύμητη αντίδραση.

Οι πιθανές δηλητηριάσεις μπορούν να αναγνωριστούν από τα ακόλουθα συμπτώματα: μαλακά κόπρανα, διάρροια, εμετός (απώλεια βάρους, ανορεξία και παρόμοια), νεφρική δυσλειτουργία και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (μειωμένη δραστηριότητα, απώλεια αντανακλαστικών, σπασμοί κ.λπ.). Μην υπερβαίνετε την συνιστώμενη δοσολογία.

Ασυμβατότητες:

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

15. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ
--

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

16. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΤΙΚΕΤΑΣ
--

<HH/MM/EEEE>

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

17. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας:

Τετράφυλλο φακελάκι τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PET)/πολυαιθυλενίου/φύλλου αλουμινίου/ιονομερούς Surlyn, σφραγισμένο υπό θερμότητα και πίεση. Κάθε φακελάκι περιέχει 1×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 1,8 g του προϊόντος. Τα φακελάκια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 50 φακελάκια.

Τετράφυλλο φακελάκι τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PET)/πολυαιθυλενίου/φύλλου αλουμινίου/ιονομερούς Surlyn, σφραγισμένο υπό θερμότητα και πίεση. Κάθε φακελάκι περιέχει 2×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 3,6 g του προϊόντος. Τα φακελάκια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 50 φακελάκια.

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου. Κάθε φιάλη περιέχει 50×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 91 g του προϊόντος.

Πολυστρωματική χάρτινη τσάντα με τετράγωνο πάτο με υπό πίεση σιαγόνες θερμοσυγκόλλησης. Κάθε τσάντα περιέχει 1.000×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 1.812 g του προϊόντος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

18. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση. Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

19. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

20. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}

Μόλις αραιωθεί, να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση εντός 28 ημέρες.

21. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

22. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα:

(φακελάκι)

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ:

(Επινοηθείσα ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος)
Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα για χοίρους, μόσχους, όρνιθες και κουνέλια

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΕΟΧ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

Παραγωγός υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων: να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Επινοηθείσα ονομασία>

552.000 IU/g σκόνης για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα για χοίρους, μόσχους, όρνιθες και κουνέλια
Απραμυκίνη (θεική)

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

1 g περιέχει 552.000 IU απραμυκίνης (ως θεική απραμυκίνη).
Ελαφρώς ως μεσαία καφέ κοκκώδης σκόνη.

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια):

Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Μόσχοι πριν την έναρξη του μηρυκασμού:

Θεραπεία βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* και κλινικά συμπτώματα εξαιτίας του ορότυπου *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Dublin (Σαλμονέλα Dublin) ευαίσθητο στην απραμυκίνη. Η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε προηγούμενη επιβεβαίωση των εμπλεκόμενων ορότυπων Σαλμονέλας ή τουλάχιστον της διαθεσιμότητας των επιδημιολογικών δεδομένων που επιβεβαιώνουν την παρουσία αυτού του ορότυπου.

Όρνιθες:

Θεραπεία κολιβακίωσης που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Κουνέλια:

Θεραπεία και μεταφύλαξη βακτηριακής εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητο στην απραμυκίνη.

Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στην απραμυκίνη.

Να μην χρησιμοποιείται σε μόσχους με λειτουργία του πρώτου στομάχου των μηρυκαστικών.

Να μην χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από διαταραχές ήπατος.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Δεν είναι γνωστή καμία.

Εάν παρατηρήσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμη και αυτές που δεν έχουν ήδη αναφερθεί σε αυτό το φύλλο οδηγιών ή νομίζετε ότι το φάρμακο δεν έδρασε, ενημερώστε τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Χοίροι (απογαλακτισμένα χοιρίδια), μόσχοι πριν την έναρξη του μηρυκασμού, όρνιθες (κρεατοπαραγωγής) και κουνέλια.

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Τρόπος χορήγησης:

Να χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού. Τα συστήματα πόσιμου νερού θα πρέπει να είναι καθαρά και χωρίς σκουριά για την αποφυγή μείωσης της δράσης.

Στην περίπτωση μόσχων, μπορεί να χορηγηθεί στο γάλα ή σε υποκατάστατο γάλακτος.

Δοσολογία:

Χοίροι:

Χορηγείτε 12.500 IU (διεθνείς μονάδες) θειικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 22,5 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 7 συνεχόμενες ημέρες.

Μόσχοι:

Χορηγείτε 40.000 IU (διεθνείς μονάδες) θειικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 72 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

Όρνιθες:

Χορηγείτε 80.000 IU (διεθνείς μονάδες) θειικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 144 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

Κουνέλια:

Χορηγείτε 20.000 IU (διεθνείς μονάδες) θειικής απραμυκίνης ανά χιλιόγραμμο του βάρους του σώματος (αντιστοιχεί σε 36 mg προϊόντος/kg βάρους σώματος), σε καθημερινή βάση για 5 συνεχόμενες ημέρες.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η πρόσληψη του φαρμακούχου νερού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ζώων. Για την επίτευξη της σωστής δόσης, η συγκέντρωση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Το βάρος των ζώων πρέπει να προσδιορίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα ώστε να αποφεύγεται η υποδοσολογία.

Το φαρμακούχο νερό θα πρέπει να είναι η μόνη πόσιμη πηγή. Το φαρμακούχο νερό θα πρέπει να ανανεώνεται ανά 24 ώρες. Τα διαλύματα σε γάλα και ανασυσταθέν υποκατάστατο γάλακτος θα πρέπει να ετοιμάζονται αμέσως πριν τη χρήση.

Τα ζώα με οξείες ή σοβαρές κλινικές καταστάσεις που δεν μπορούν να πιουν, θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή παρεντερική αγωγή.

Η δοσολογία του προϊόντος (mg) που θα ενσωματωθεί σε 1 l νερό ή γάλα θα πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Δόση (mg προϊόντος ανά kg σωματικού βάρους ημερησίως)} \times \text{μέσο σωματικό βάρος (kg) των προς θεραπεία ζώων}}{\text{Μέσος όρος ημερήσιας πρόσληψης νερού (l/ζώο)}} = \text{mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού/γάλακτος}$$

10. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνοι αναμονής:

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Μόσχοι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 28 ημέρες.

Όρνια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

Να μην χρησιμοποιείται σε πτηνά που παράγουν ή που προορίζονται για παραγωγή αυγών για ανθρώπινη κατανάλωση. Μην χρησιμοποιείτε εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

Κουνέλια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο χαρτοκιβώτιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξεως συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: άμεση χρήση. Διάρκεια ζωής μετά από αραίωση σε πόσιμο νερό/υποκατάστατο γάλακτος σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση στα ζώα:

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να βασίζεται στη δοκιμή ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (σε επίπεδο περιοχής, αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των ελεγχόμενων βακτηρίων.

Όπου γίνεται διάγνωση της *Σαλμονέλας* Dublin στο αγρόκτημα, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης μέτρων ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της συνεχούς παρακολούθησης της κατάστασης της ασθένειας, του εμβολιασμού, της βιοασφάλειας και των ελέγχων κίνησης. Θα πρέπει να ακολουθούνται τα εθνικά προγράμματα ελέγχου, όπου διατίθενται.

Τυχόν χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που παρεκκλίνει από τις οδηγίες που δίνονται στην Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό της βακτηριακής αντοχής στην απραμυκίνη και ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλες αμινογλυκοσίδες εξαιτίας του ενδεχομένου διασταυρούμενης αντοχής.

Όταν χρησιμοποιείται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Τα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην απραμυκίνη ή σε οποιαδήποτε άλλη αμινογλυκοσίδη θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το προϊόν.

Το προϊόν αυτό ενδέχεται να προκαλέσει ερεθισμό ή ευαισθησία μετά από επαφή με το δέρμα ή τα μάτια ή εισπνοή.

Αποφεύγετε επαφή με τα μάτια, το δέρμα και τις βλεννογόνες μεμβράνες και την εισπνοή σκόνης καθώς προετοιμάζετε το φαρμακούχο νερό/γάλα.

Χρησιμοποιείτε προσωπικό προστατευτικό εξοπλισμό αποτελούμενο από γάντια, μάσκα, προστατευτικά γυαλιά και προστατευτική ενδυμασία όταν χειρίζεστε το προϊόν.

Πλένετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, ξεπλύνετε τη μολυσμένη περιοχή με άφθονο νερό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε καλά με σαπούνι και νερό. Αν επιμένει ο ερεθισμός, ζητήστε ιατρική συμβουλή.

Στην περίπτωση της τυχαίας κατάποσης, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα του φαρμάκου στον ιατρό.

Σε περίπτωση έναρξης των συμπτωμάτων μετά από έκθεση, όπως δερματικό εξάνθημα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα στον ιατρό. Το πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και των ματιών ή η δυσκολία κατά την αναπνοή αποτελούν πιο σοβαρά συμπτώματα και χρήζουν επείγουσας ιατρικής βοήθειας.

Κύηση και γαλουχία:

Χοίροι:

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε χοιρομητέρες δεν έχει αποδειχθεί κατά την κύηση και τη γαλουχία. Χρησιμοποιήστε το μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Βοοειδή:

Η χρήση δεν προορίζεται κατά τη διάρκεια κύησης ή γαλουχίας.

Κουνέλια:

Δόσεις απραμυκίνης από στόματος που χορηγούνται από την 6η έως τη 18η ημέρα της κύησης (συμπεριλαμβανομένων των δόσεων χαμηλότερων των θεραπευτικών δόσεων), παρουσίασαν ενδείξεις εμβρυοτοξικών επιδράσεων. Μην χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ωοτοκία:

Όρνιθες:

Μην χρησιμοποιείτε σε όρνιθες ωοπαραγωγής και εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της ωοπαραγωγικής περιόδου.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Οι αμινογλυκοσίδες ενδέχεται να έχουν αρνητική επίδραση στη λειτουργία του ήπατος. Η χορήγηση αμινογλυκοσίδων σε ζώα που πάσχουν από νεφρική δυσλειτουργία ή σε συνδυασμό με ουσίες που επίσης επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία ενδέχεται κατά συνέπεια να παρουσιάσει κίνδυνο δηλητηρίασης.

Οι αμινογλυκοσίδες ενδέχεται να προκαλέσουν νευρομυϊκό αποκλεισμό. Ως εκ τούτου, συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη μια τέτοια επίδραση όταν γίνεται αναισθησία σε ζώα που βρίσκονται σε θεραπεία.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα):

Χοίροι: έχει χορηγηθεί στους χοίρους έως και εννέα φορές το επίπεδο της συνιστώμενης χρήσης στο πόσιμο νερό τους για 28 ημέρες χωρίς ανεπιθύμητη αντίδραση.

Μόσχοι: χορηγήθηκε στους μόσχους απραμυκίνη σε υποκατάστατο γάλακτος, καθημερινά για πέντε ημέρες, σε δόσεις έως και 120 mg/kg του σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε τοξική επίδραση.

Όρνιθες: δεν υπήρξε θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε στις όρνιθες μονή δόση από στόματος 1.000 mg/kg σωματικού βάρους. Χορηγήθηκε στις όρνιθες έως και πέντε φορές το επίπεδο της συνιστώμενης χρήσης για 15 ημέρες χωρίς ανεπιθύμητη αντίδραση.

Οι πιθανές δηλητηριάσεις μπορούν να αναγνωριστούν από τα ακόλουθα συμπτώματα: μαλακά κόπρανα, διάρροια, εμετός (απώλεια βάρους, ανορεξία και παρόμοια), νεφρική δυσλειτουργία και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (μειωμένη δραστηριότητα, απώλεια αντανακλαστικών, σπασμοί κ.λπ.). Μην υπερβαίνετε την συνιστώμενη δοσολογία.

Ασυμβατότητες:

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

<HH/MM/EEEE>

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας:

Τετράφυλλο φακελάκι τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PET)/πολυαιθυλενίου/φύλλου αλουμινίου/ιονομερούς Surlyn, σφραγισμένο υπό θερμότητα και πίεση. Κάθε φακελάκι περιέχει 1×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 1,8 g του προϊόντος. Τα φακελάκια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 50 φακελάκια.

Τετράφυλλο φακελάκι τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PET)/πολυαιθυλενίου/φύλλου αλουμινίου/ιονομερούς Surlyn, σφραγισμένο υπό θερμότητα και πίεση. Κάθε φακελάκι περιέχει 2×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 3,6 g του προϊόντος. Τα φακελάκια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 50 φακελάκια.

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου. Κάθε φιάλη περιέχει 50×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 91 g του προϊόντος.

Πολυστρωματική χάρτινη τσάντα με τετράγωνο πάτο με υπό πίεση σιαγόνες θερμοσυγκόλλησης. Κάθε τσάντα περιέχει 1.000×10^6 IU απραμυκίνης και βάρος 1.812 g του προϊόντος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.