

## **Liite I**

**Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa**

| Jäsenvaltio<br>EU/EEA | Myyntiluvan<br>haltija                                                                                                                    | Nimi                                                                                                                                                | INN                       | Vahvuus                                                                                                           | Lääke-<br>muoto                              | Eläinlajit                                | Anto-<br>reitti |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|
| Tanska                | Elanco Animal<br>Health A/S<br>Eli Lilly<br>Danmark A/S<br>Lyskær 3E, 2 tv.<br>DK-2730 Herlev<br>Denmark                                  | Apralan Vet.                                                                                                                                        | Apramysiini-<br>sulfaatti | 333 mg<br>apramysiini-<br>sulfaattia/ml,<br>mikä vastaa<br>230 mg:aa<br>apramysiiniä/ml                           | Jauhe<br>juomaveteen<br>sekoitetta-<br>vaksi | Vasikka, sika                             | Suun<br>kautta  |
| Ranska                | Lilly France<br>24 Boulevard<br>Vital Bouhot<br>92200 Neuilly<br>Sur Seine<br>Ranska                                                      | APRALAN BUvable                                                                                                                                     | Apramysiini-<br>sulfaatti | 1 g jauhetta<br>sisältää 1 g<br>apramysiiniä<br>(sulfaattina)                                                     | Jauhe<br>juotavaa<br>liuosta<br>varten       | Vasikka, sika, kaniini                    | Suun<br>kautta  |
| Saksa                 | Lilly<br>Deutschland<br>GmbH<br>Abt. Elanco<br>Animal Health<br>Werner-<br>Reimers-Straße<br>2-4<br>D-61352 Bad<br>Homburg<br>Germany     | Apralan soluble, 500<br>mg/g Pulver zum<br>Eingeben über das<br>Trinkwasser für<br>Schweine (Läufer,<br>Ferkel), Apramycin<br>(als Apramycinsulfat) | Apramysiini-<br>sulfaatti | 1 g jauhetta<br>sisältää 500 mg<br>apramysiiniä<br>(sulfaattina)<br>2,2 ml:ssa, joka<br>vastaa 1 g:aa<br>jauhetta | Jauhe<br>juomaveteen<br>sekoitetta-<br>vaksi | Sika (porsas ja<br>välikasvatettava sika) | Suun<br>kautta  |
| Irlanti               | Eli Lilly and<br>Company<br>Limited<br>Elanco Animal<br>Health<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>United Kingdom | Apralan Soluble<br>Powder for oral<br>solution                                                                                                      | Apramysiini-<br>sulfaatti | 100 % w/w                                                                                                         | Jauhe<br>oraaliliuosta<br>varten             | Vasikka, sika, kana                       | Suun<br>kautta  |

| Jäsenvaltio<br>EU/EEA | Myyntiluvan<br>haltija                                                                                                                                             | Nimi                                                                                                            | INN                       | Vahvuus                                                                                                                                                                                                                                       | Lääke-<br>muoto                  | Eläinlajit                    | Anto-<br>reitti |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Italia                | Eli Lilly Italia<br>SpA<br>Via A. Gramsci,<br>731/733<br>50019 Sesto<br>Fiorentino<br>(Firenze)<br>Italy                                                           | Apralan Solubile<br>polvere per soluzione<br>orale per Suini, Polli<br>da carne e Conigli                       | Apramysiini-<br>sulfaatti | 100 g jauhetta<br>sisältää 100 g<br>apramysiini-<br>sulfaattia                                                                                                                                                                                | Jauhe<br>oraaliliuosta<br>varten | Sika, broileri, kaniini       | Suun<br>kautta  |
| Portugali             | Lilly Portugal<br>Produtos<br>Farmacêuticos,<br>Lda<br>Torre Ocidente<br>Rua Galileu<br>Galilei, N.º 2,<br>Piso 7 Fracção<br>A/D<br>1500-392<br>Lisboa<br>Portugal | Apralan Pó para<br>solução oral para<br>administração na<br>água de bebida para<br>vitelos, suínos e<br>frangos | Apramysiinisulfaa<br>tti  | Yksi pullo sisältää<br>apramysiini-<br>sulfaattia määrän,<br>jonka aktiivisuus<br>vastaa 50 g:aa<br>apramysiiniä.<br><br>Yksi pussi sisältää<br>apramysiini-<br>sulfaattia määrän,<br>jonka aktiivisuus<br>vastaa 1 000 g:aa<br>apramysiiniä. | Jauhe<br>oraaliliuosta<br>varten | Vasikka, sika, kana           | Suun<br>kautta  |
| Espanja               | Elanco<br>Valquímica, S.A.<br>Avda. de la<br>Industria, nº 30<br>Polígono<br>Industrial de<br>Alcobendas<br>28108<br>Alcobendas<br>(Madrid)<br>Spain               | Girolan                                                                                                         | Apramysiini-<br>sulfaatti | Yksi pullo sisältää<br>apramysiini-<br>sulfaattia määrän,<br>jonka aktiivisuus<br>vastaa 50 g:aa<br>apramysiiniä.<br><br>Yksi pussi sisältää<br>apramysiini-<br>sulfaattia määrän,<br>jonka aktiivisuus<br>vastaa 1 000 g:aa<br>apramysiiniä. | Jauhe<br>oraaliliuosta<br>varten | Nauta, sika, kana,<br>kaniini | Suun<br>kautta  |

| Jäsenvaltio<br>EU/EEA | Myyntiluvan<br>haltija                                                                                                                    | Nimi                                           | INN                       | Vahvuus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Lääke-<br>muoto                      | Eläinlajit                       | Anto-<br>reitti |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Alankomaat            | Elanco Europe<br>Ltd Lilly House<br>Priestley Road<br>Basingstoke<br>RG24 9NL<br>United Kingdom                                           | Apralan oplosbaar                              | Apramysiini-<br>sulfaatti | 100 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Jauhe suun<br>kautta<br>annettavaksi | Juottovasikka, sika,<br>broileri | Suun<br>kautta  |
| Iso-Britannia         | Eli Lilly and<br>Company<br>Limited<br>Elanco Animal<br>Health<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>United Kingdom | Apralan Soluble<br>Powder for oral<br>solution | Apramysiini-<br>sulfaatti | Yksi pullo sisältää<br>apramysiini-<br>sulfaattia määrän,<br>jonka aktiivisuus<br>vastaa 50 g:aa<br>apramysiiniä.<br><br>Yksi annospussi<br>sisältää<br>apramysiini-<br>sulfaattia määrän,<br>jonka aktiivisuus<br>vastaa 1 g:aa<br>apramysiiniä.<br><br>Yksi pussi sisältää<br>apramysiini-<br>sulfaattia määrän,<br>jonka aktiivisuus<br>vastaa 1000 g:aa<br>apramysiiniä. | Jauhe<br>oraaliliuosta<br>varten     | Vasikka, sika, kana              | Suun<br>kautta  |

## **Liite II**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet  
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja  
pakkausselosteen muuttamiselle**

# Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Girolan ja sen rinnakkaisnimeä Apralan (ks. liite I)

## 1. Johdanto

Girolan ja sen rinnakkaisnimi Apralan on jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi, ja sen vaikuttava aine on apramysiinisulfaatti. Apramysiini on laajakirjoinen aminosyklitoliantibiootti, jota tuottaa eräs *Streptomyces tenebrarius* -bakteerin kanta. Apramysiini on bakterisidinen pienimmillä bakteerin kasvua estävillä lääkepitoisuuksilla (MIC), ja se tehoaa sekä gramnegatiivisiin että grampositiivisiin bakteereihin ja joihinkin mykoplasmakantoihin.

Espanja toimitti Girolania ja sen rinnakkaisnimeä Apralan koskevan lausuntopyyntöilmoituksen Euroopan lääkevirastolle 24. kesäkuuta 2016 direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan mukaisesti. Lausuntopyyntöilmoituksen perusteena oli huoli EU:n jäsenmaiden erilaisista päätöksistä, mikä on johtanut valmistetietojen ristiriitaisuuksiin esim. kohde-eläinlajien, käyttöaiheiden, annostuksen (annoksen ja keston) ja varoaikojen suhteen. Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin antamaan tätä asiaa koskeva lausunto ja yhtenäistämään Girolanin ja sen rinnakkaisnimen Apralanin (jäljempänä käytetään vain nimeä Girolan) valmistetiedot.

## 2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Eläinlääkekomitea totesi, että kaikkialla Girolanin valmistetiedoissa vaikuttava aine ilmaistiin "apramysiiniaktiivisuuden g:ina". Tätä ei pidetty hyväksyttävänä, sillä vaikuttavan aineen vahvuus tulee ilmaista yksikköinä IU/g, koska määrittäminen on tehty mikrobiologisella menetelmällä. Aikaisempia eria koskevien tietojen perusteella apramysiinin tavoitevoimakkuudeksi määritettiin 552 000 IU/g, ja kaikki valmistetietojen viittaukset "apramysiiniaktiivisuuden g:ihin" korvattiin vastaavilla IU/g-yksikköinä. Lisäksi joissakin jäsenvaltioissa Girolanin antoon oli hyväksytty mittaväline. Tätä ei myöskään pidetty hyväksyttävänä, sillä annostusta valmisteen painon mukaan pidettiin sopivimpana annoksen toistettavuuden suhteen, ja siksi valmistetiedoista poistettiin kaikki viittaukset mittavälineeseen. Lisäksi toimitetut tiedot huomioon ottaen ja ohjeistuksen "Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)"<sup>1</sup> mukaisesti avaamattoman pakkauksen kestoaikaa lyhennettiin 3 vuodesta 18 kuukauteen.

### Sika (vieroitetut porsaas)

Sika on ollut myyntiluvan mukainen kohde-eläinlaji kaikille tämän lausuntomenettelyn valmisteille, samoin ehdotettu käyttöaihe "Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteritiin hoito". Sen tueksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

Laajasta yleiseurooppalaisesta tutkimuksesta laskettu MIC<sub>90</sub>-arvo apramysiinille sikojen *E. coli* -bakteeria vastaan on 16 µg/ml. Nämä tiedot ovat yhteneviä julkaistun kirjallisuuden kanssa. Sikaperäisen *E. coli* -bakteerin villityypin raja-arvoksi on ehdotettu ≥ 32 µg/ml. Viimeaikaiset tiedot kliinisistä isolaateista eri Euroopan maista osoittavat, että *E. coli* -bakteerin apramysiiniresistenssin osuus on kasvamassa. Joissakin tutkimuksissa resistenssiprosenttien osoitettiin olevan 38 prosenttia (MIC-määrittämisellä) tai kiekkomenetelmällä vielä suurempia (jopa 82,1 prosenttia).

Liukenevan Girolan-jauheen käytöstä vieroituksen jälkeisen kolibasilloosin hoidossa toimitettiin 23 kenttätutkimusta. Tutkimukset oli tehty Kreikassa, Italiassa, Espanjassa, Isossa-Britanniassa, Yhdysvalloissa ja Kanadassa. Tutkimuksissa analysoitiin juomavedessä 3, 5 tai 7 peräkkäisen päivän

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

aikana annetun apramysiinin teho. Annokset olivat 3,45–75 mg/painokilo/vrk. Apramysiinin osoitettiin olevan tehokas seuraavin tuloksin: paino nousi, rehunkäyttökyky parani, kuolleisuus väheni ja ripulin ja kliinisten oireiden vaikeusaste väheni. Seitsemän päivän ajan päivittäin juomavedessä annetun apramysiinin annoksella 12 500 IU apramysiinia painokiloa kohden (vastaa 22,5 mg valmistetta painokiloa kohden) osoitettiin olevan tehokas menetelmä porsaiden vieroituksen jälkeisen kolibasilloosin torjunnassa.

Girolanilla oli myös myyntilupa sikojen salmonellan hoitoon joissakin jäsenvaltioissa. Myyntiluvan haltija päätti kuitenkin poistaa tämän käyttöaiheen, sillä sitä ei voitu tukea. Eläinlääkekomitea hyväksyi tämän salmonellan poistamisen.

Varoajan suhteen jäämien poistumista koskevat tiedot osoittivat, että apramysiini ei yleensä imeydy hyvin suolistosta oraalisien annosten jälkeen. Tämä havainto on yhtenevä julkaistusta kirjallisuudesta saatavien tietojen kanssa. Siksi sikojen lihalle ja sisäelimille ehdotettua varoaikaa nolla vuorokautta pidettiin hyväksyttävänä.

### **Märehtimisikää nuoremmat vasikat**

Vasikka on ollut myyntiluvan mukainen kohde-eläinlaji Tanskassa, Ranskassa, Irlannissa, Alankomaissa, Portugalissa, Espanjassa ja Isossa-Britanniassa. Ehdotetun käyttöaiheen "Apramysiinille herkkien *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin ja *Salmonella enterica* -bakteerin Dublin-serotyypistä johtuvien kliinisten epidemioiden hoito" tueksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

Laajasta yleiseurooppalaisesta tutkimuksesta laskettu MIC<sub>90</sub>-arvo apramysiinille vasikoiden *E. coli* -bakteeria vastaan on 16 µg/ml. Nämä tiedot ovat yhteneviä julkaistusta kirjallisuudesta saatavien tietojen kanssa. Nautaperäisen *E. coli* -bakteerin villityypin raja-arvoksi on ehdotettu ≥ 32 µg/ml. Lisätiedot kliinisistä isolaateista eri Euroopan maista osoittavat, että *E. coli* -bakteerin apramysiiniresistenssin osuus on jopa 12 prosenttia.

Vaikka salmonellakantojen katsottiin yleisesti ottaen olevan herkkiä apramysiinille (MIC ≤ 16 µg/ml), apramysiinilla tulisi kuitenkin hoitaa vain kliinisin oirein ilmeneviä *salmonellaepidemia* (naudoilla *Salmonella Dublinin* aiheuttamia). Vuodelta 2014 toimitetut lisätiedot osoittavat, että *Salmonella* Dublin oli useimmiten herkkä apramysiinille (96,5 prosenttia isolaateista herkkiä kaikille paneelin mikrobilääkkeille, apramysiini mukaan lukien).

Kreikassa, Italiassa, Espanjassa ja Isossa-Britanniassa tehtiin seitsemän sokkoutettua tutkimusta. Näissä tutkimuksissa noin viikon ikäisille urosnaudoille, joilla oli luonnollinen *E. coli*- ja/tai *Salmonella* spp. -infektio, annettiin apramysiinia annoksella 0, 20 ja 40 mg apramysiiniaktiivisuutta painokiloa kohden kerran vuorokaudessa 5 peräkkäisen päivän ajan. Kaikille vasikoille tehtiin täydellinen kliininen tutkimus päivittäin vähintään ensimmäisen tutkimusviikon ajan. Naudoille kerran vuorokaudessa oraalisesti annettu apramysiini annoksella 20 mg apramysiinia painokiloa kohden tai 40 mg apramysiinia painokiloa kohden vähensi tehokkaasti kuolleisuutta. Hoitamattomassa vertailuryhmässä eloon jääneiden vasikoiden paino ei noussut 12 päivän aikana, kun taas hoitoa saaneiden ryhmien eloonjääneiden vasikoiden keskimääräinen päivittäinen painonnousu oli merkittävää. 40 mg apramysiinia painokiloa kohden saaneen ryhmän kliininen kokonaispistemäärä parani nopeammin kuin 20 mg apramysiinia painokiloa kohden saaneen ryhmän, jonka kokonaispistemäärä taas parani nopeammin kuin 0 mg apramysiinia painokiloa kohden saaneen ryhmän vastaava. Kaikkien hoidetuista ja hoitamattomista eläimistä eristettyjen bakteerien apramysiiniherkkyys oli enintään 16 µg/ml. Suun kautta viiden peräkkäisen päivän ajan annetun apramysiinin 20 mg/painokilo tai 40 mg/painokilo osoitettiin olevan tehokas nuorten vasikoiden kolibasilloosin ja salmonelloosin hoidossa kenttäolosuhteissa.

Salmonellan suhteen vasikoilla tehtiin 27 lisätutkimusta, joista 15 oli terapeuttisia ja 12 profylaktisia. Näissä tutkimuksissa 1–3 päivän ikäiset vasikat altistettiin kokeellisesti joko *Salmonella* Dublinille tai *Salmonella typhimuriumille*, jotka ovat yleisimpiä nautaeläinten salmonellan serotyyppejä. Käytetyt apramysiiniemäs- tai apramysiinisulfaattiannokset olivat 0, 5,5, 11, 22 ja/tai 44 mg/painokilo/vrk 5 tai 10 peräkkäisen päivän ajan. Tehon pääasiallisena kriteerinä oli kuolleisuus. Näiden tutkimustulokset osoittivat, että apramysiinisulfaatti ja apramysiiniemäs toimivat yhtä hyvin kokeellisen salmonelloosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä vasikoilla. Hoito sai aikaan lähes lineaarisen annos-vastesuhteen elossaolon prosenttimäärässä apramysiinin annoksilla, jotka olivat enintään 22 mg/painokilo. 22–44 mg apramysiinia painokiloa kohden 5–10 peräkkäisen päivän ajan osoitettiin olevan tehokas hoito vasikoiden kokeelliseen salmonelloosiin.

Eläinlääkekomitea katsoi, että mikrobilääkkeiden käyttö salmonellan hoidossa lisää valikoitumispainetta ja mahdollisesti edistää mikrobilääkeresistenssin leviämistä. Jopa isäntäeläimiin erikoistuneet serotyypit (kuten *Salmonella* Dublin) voivat aiheuttaa sairauden ihmisille (Evangelopoulou *et al.*, 2014<sup>2</sup>; Singh, 2013<sup>3</sup>), joten mikrobilääkkeiden käytössä elintarvikkeita tuottavien eläinten hoidossa on otettava huomioon *salmonellan* zoonoottinen merkitys ja seuraukset kansanterveydelle (EFSA ja ECDC, 2016<sup>4</sup>). Vaikka tiedetäänkin, että *Salmonella* Dublin on epätavallinen salmonelloosin aiheuttaja ihmisillä, infektio voi olla vaikea.

Tieteellisen kirjallisuuden viimeaikaiset julkaisut kuitenkin osoittavat, että sairautta esiintyy naudoilla Euroopassa, esim. Irlannissa (O'Leary, 2014<sup>5</sup>) ja Isossa-Britanniassa (Henderson and Mason, 2017<sup>6</sup>). Apramysiinin on osoitettu olevan tehokas salmonellainfektioiden hoidossa vasikoilla, joilla sen käyttö on vähentänyt kuolleisuutta. Siten sen käyttö voi olla perusteltua eläinten hyvinvoinnin kannalta. Apramysiinin käyttöä pidettiin lisäksi suotavampana kuin kriittisempien mikrobilääkkeiden, kuten fluorokinolonien, käyttöä. Siksi eläinlääkekomitea katsoi olevan perusteltua, että Girolanin käyttöaihe *Salmonella* Dublinin aiheuttaman infektion hoidossa säilytetään. Tältä osin katsottiin olevan tarpeen lisätä seuraava lause valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 "Eläimiä koskevat erityiset varotoimet": "*Jos tilalla on diagnosoitu Salmonella Dublin, torjuntatoimia on harkittava. Näihin kuuluvat jatkuva taudin tilan seuranta, rokottaminen, tartunnoilta suojautuminen ja liikkumisen rajoittaminen. Kansallisia valvontaohjelmia on noudatettava, jos sellaisia on.*"

Hyväksytty yhtenäistetty annos kummallekin käyttöaiheelle oli 40 000 IU apramysiinia painokiloa kohden (vastaa 72 mg valmistetta painokiloa kohden) päivittäin 5 peräkkäisen päivän ajan.

Varoaikojen suhteen vain yhden kaikista toimitetuista jäämien poistumista koskevista tutkimuksista katsottiin olevan riittävä tilastolliseen analysointiin. Annostus, reitti ja antotiheys ovat ne, joita on ehdotettu valmistetiedoissa. Tästä tutkimuksesta on määritetty 28 vuorokauden varoaika vasikoiden lihalle ja sisäelimille. Tätä tukivat muut toimitetut viiteasiakirjat.

## Kana

Kana on ollut myyntiluvan mukainen kohde-eläinlaji Irlannissa, Italiassa, Alankomaissa, Portugalissa, Espanjassa ja Isossa-Britanniassa. Ehdotettu käyttöaihe oli "Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin mutta ei zoonoottisen salmonellan (*Salmonella* Pullorum ja *Salmonella* Gallinarum)

<sup>2</sup> 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

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

<sup>4</sup> 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

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

<sup>6</sup> Henderson, K. and Mason, C. 2017. 'Diagnosis and control of *Salmonella* Dublin in dairy herds' In Practice 39:158-168.<sup>7</sup> 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

aiheuttaman kolibasilloosin hoito”. Tämän käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija toimitti in vitro -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

Useissa eurooppalaisissa valvontaohjelmissa kanoista eristetyt *E. coli* -bakteerit olivat herkkiä apramysiinille. MIC<sub>90</sub> oli enintään 8 µg/ml. Eläinlääkekomitea totesi, että tiedot kliinisistä isolaateista eri Euroopan maista osoittivat, että *E. coli* -bakteerin apramysiiniresistenssin osuus on alle 10 prosenttia.

Myyntiluvan haltija on toimittanut 12 kenttätutkimusta, jotka tukevat tehoa käyttöaiheessa *E. coli* -bakteeria vastaan. Kenttätutkimukset tehtiin Kreikassa, Italiassa ja Jordaniassa kaupallisten tilojen 27–29 vuorokauden ikäisillä kananpojilla, joilla oli luonnollinen *E. coli* -infektio. Kaikissa tutkimuksissa eläimet tutkittiin diagnoosin varmistamiseksi ennen hoidon aloittamista. Mahdollisuuksien mukaan tehtiin herkkyystesti ja bakteerin isolaattien serotyypitys. Saadut tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevän eron kuolleisuudessa apramysiinia saaneiden ryhmän ja lääkkeettömän verrokkiryhmän välillä. Kuolleisuudessa havaittiin selvä annos-vastesuhde.

Tältä osin on todettava, että kanojen kolibasilloosi on ennen kaikkea systeeminen infektio, joka kohdistuu useisiin elimiin, ja sen tärkein tartuntareitti on hengityselimet. Vaikka hengityselinten katsotaan olevan tärkein tartuntareitti, mikrobilääkkeiden odotetaan vaikuttavan infektiokohdassa. Tässä suhteessa on otettava huomioon se, että valmisteen tehoa tukivat useat tutkimukset, joissa eläinlääkettä oli annettu hoitona eikä ennaltaehkäisyä. Näissä tutkimuksissa eläimet tutkittiin bakteriologisesti ja eri elinten leesioiden osalta diagnoosin varmistamiseksi ennen hoidon aloittamista; hoito vähensi kuolleisuutta eikä ruhoissa esiintynyt leesioita. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että toimitettu aineisto tuki Girolanin käyttöä kanojen kolibasilloosin hoidossa.

Mitä tulee salmonellaa koskevaan käyttöaiheeseen, toimitetut viimeaikaiset tiedot osoittivat, että *salmonellabakteerit* ovat hyvin herkkiä apramysiinille; ainoat *Salmonella* Gallinarum -serotyyppejä koskevat tiedot olivat kuitenkin Nigeriasta (Agbaje *et al.*, 2010<sup>7</sup>) ja Koreasta (Kang *et al.*, 2010<sup>8</sup>), mutta epidemiologinen tilanne Euroopassa saattaa olla erilainen. *Salmonella* Pullorum -serotyyppejä koskevia tietoja ei esitetty. Saatavilla ei ollut viimeaikaisia tietoja Euroopassa kliinisistä tapauksista kerättyjen *Salmonella* Gallinarum- tai *Salmonella* Pullorum -isolaattien herkkyudesta, sillä näiden serotyyppien aiheuttamaa salmonelloosia ei ole havaittu Euroopassa vuoden 2007 jälkeen.

Myyntiluvan haltija toimitti tiedot yhdestä kenttätutkimuksesta, jossa kanat infektoitiin keinotekoisesti *Salmonella* Pullorum -bakteerilla. Tavoitteena oli arvioida apramysiinisulfaatin teho näiden infektioiden hoidossa, kun sitä annettiin juomavedessä annoksella 75, 150 ja 225 mg/litra viiden peräkkäisen päivän ajan. Tutkimuksen perusteella voitiin todeta, että *Salmonella* Pullorum -infektioita voitaisiin torjua apramysiinilla. *Salmonella* Gallinarum -serotyyppejä koskevia tietoja ei taaskaan esitetty, joten sitä ei huomioitu enempää tämän käyttöaiheen osalta.

*Salmonella* on yksi yleisimmistä mikrobeista, joka aiheuttaa elintarvikkeiden välityksellä leviäviä zoonoosiepidemioita ja -tapauksia Euroopassa ihmisille (EFSA ja ECDC, 2016<sup>4</sup>). Siipikarjan eurooppalaiset *salmonellavalvontaohjelmat* ovat keskittyneet *Salmonella* Enteritidis-, *Salmonella* Typhimurium-, *Salmonella* Hadar-, *Salmonella* Virchow- ja *Salmonella* Infantis -serotyypppeihin, jotka ovat viisi yleisintä ihmisen salmonelloosia aiheuttavaa serotyyppiä (asetus (EY) N:o 2160/2003<sup>9</sup>). Euroopan siipikarjan kansallisissa valvontaohjelmissa nämä viisi serotyyppiä tunnetaan zoonooseina.

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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](#)

Asetuksen (EY) N:o 1177/2006<sup>10</sup> nojalla mikrobilääkkeitä ei tulisi käyttää kansallisissa salmonellavalvontaohjelmissa resistenssin kehittymiseen, valikoitumiseen ja leviämiseen liittyvien kansanterveyden riskien takia. *Salmonella* Pullorum -serotyypin aiheuttaman sairauden katsotaan kuitenkin olevan erikoistapaus, joka edellyttää sairastuneen siipikarjan hoitamista (tai teurastamista). Tämä on todettu asetuksessa (EY) N:o 2160/2003<sup>9</sup>, ja se perustuu EFSA:n lausuntoon (2004)<sup>11</sup>.

Samassa EFSA:n asiakirjassa kuitenkin myös todetaan seuraavasti:

- Mikrobilääkkeiden käyttö siipikarjan hoidossa lisää zoonoottisten bakteerien, kuten salmonellan, mikrobilääkeresistenssin esiintymistä ja leviämistä.
- Yleensä ottaen elintarviketurvallisuuden/kansanterveyden kannalta mikrobilääkkeiden käytölle siipikarjan salmonellan torjunnassa ei ole juuri perusteita. Käytettäessä mikrobilääkkeitä poikkeusolosuhteissa eläinten terveyden ja hyvinvoinnin perusteella on tunnistettava seuraukset kansanterveydelle.
- Mikrobilääkkeiden käyttö salmonellan torjunnassa ei ole koskaan täysin tehokasta, koska tartunnan saaneesta siipikarjasta ei ole mahdollista eliminoida kaikkia mikrobeja.
- Jos mikrobilääkkeitä käytetään jalostusparvissa tai niiden jälkeläisillä, on olemassa riski, että valikoituneet resistentit bakteerit saattavat levitä useisiin parviin siitosmunien ja hautomon kontaminaation kautta.
- Mikrobilääkkeiden käytöstä lihantuotantoa varten pidettävissä parvissa ei havaittu olevan erityistä hyötyä. Lihantuotantoa varten pidettävien lintujen mikrobilääkehoito lisää resistenttien salmonella- ja kampylobakteerien aiheuttaman ruhojen kontaminaation sekä resistenttien kommensaalisten bakteerien riskiä. Näiden bakteerien kautta resistenssigeenit voivat siirtyä muihin bakteereihin.
- Jos mikrobilääkeresistenssiä jo esiintyy tai sellainen kehittyy tai on hankittu, mikrobilääkkeiden käyttö sairastuneiden parvien hoidossa, salmonellainfektion ennaltaehkäisyssä tai oireettomien tartunnan saaneiden parvien hoidossa tehostaa resistenttien bakteerikantojen valikoitumista ja leviämistä läpi koko tuotantopyramidin.

Lisäksi asetuksen (EU) N:o 2016/429 ("eläinterveyssäännöstö")<sup>12</sup>, jossa säädetään eläimiin tai ihmisiin tarttuvien eläintautien ennaltaehkäisyn ja torjunnan säännöt, 46 artiklassa todetaan, että jäsenvaltiot voivat toteuttaa luetteloituihin tauteihin tarkoitettujen eläinlääkkeiden käyttöä koskevia toimenpiteitä varmistaakseen kyseisten tautien tehokkaimman ennaltaehkäisyn ja torjunnan edellyttäen, että kyseiset toimenpiteet ovat tarkoituksenmukaisia tai tarpeellisia. Tällaisia toimenpiteitä voivat olla esimerkiksi eläinlääkkeiden käyttöä koskevat kiellot ja rajoitukset. Zoonoottinen salmonella on luetteloitu tässä asetuksessa. Lisäksi tämän suhteen Euroopan komissio antaa 264 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, jotka koskevat muutoksia viitattuun luetteloon. Tauti merkitään luetteloon, jos se on arvioitu 7 artiklan mukaisesti. Tämän suhteen EFSA:n äskettäistä tieteellistä lausuntoa (kesäkuu 2017)<sup>13</sup> siipikarjan *salmonellatartunnoista* (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum ja *Salmonella* arizonae) on arvioitu eläinterveyssäännösten kriteerien mukaisesti. Tehdyn arvion mukaan salmonellan

<sup>10</sup> 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](#) <sup>11</sup> EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the use of antimicrobials for the control of Salmonella in poultry. The EFSA Journal (2004) 115, 1-76

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

<sup>12</sup> 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](#)

<sup>13</sup> 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> <sup>14</sup> World Health Organization (2017). Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – [link](#)

voidaan katsoa soveltuvan merkittäväksi luetteloon unionin toimenpiteitä varten eläinterveyssäännösten 5 artiklan 3 kohdan mukaisesti. Luetteloitavat tärkeimmät eläinlajit ovat kaikki kotieläiminä pidetyn siipikarjan lajit ja pääasiassa sorsalintujen ja kanalintujen luonnonvaraiset lajit. Raportissa todetaan, että kehittyneissä maissa mikrobilääkkeitä käytetään harvoin kaupallisten parvien *Salmonella Pullorum*- ja *Salmonella Gallinarum* -tartuntojen hoitoon, sillä ne eivät eliminoi parvien tartuntaa, ja sen sijaan käytetään muita torjuntatoimia, kuten tartunnoilta suojautuminen tiukin toimin, liikkumisen rajoittaminen ja tilojen tyhjentäminen.

Siksi eläinlääkekomitea katsoi, että siipikarjan salmonellainfektioiden hoito käyttöaiheena ei ollut perusteltua, joten se pitää poistaa Girolanin valmistetiedoista.

Kanan lihan ja sisäelimien varoaikojen suhteen myyntiluvan haltija esitti useita jäämien poistumista koskevia tutkimuksia. Kaikki tutkimukset oli tehty valmistetiedoissa ehdotetulla enimmäisannoksella. Saatavissa olevat tiedot huomioon ottaen kanan lihalle ja sisäelimille ehdotettua varoaikaa nolla vuorokautta pidettiin hyväksyttävänä.

### Kani

Kani on ollut myyntiluvan mukainen kohde-eläinlaji Ranskassa, Italiassa ja Espanjassa. Ehdotetun käyttöaiheen "Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito ja metafylaksia" tueksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

Vähäiset MIC-tiedot osoittivat apramysiinin MIC<sub>90</sub>-arvon olevan 3,5 µg/ml kaniperäisille *E. coli* -isolaateille ja resistenttikantojen osuuden olevan < 20 prosenttia.

Tiedot äskettäin tehdystä keskeisestä kliinisestä kenttätutkimuksesta toimitettiin. Tutkimus oli tehty hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden mukaisesti. Tässä sokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa Girolania annettiin annoksella 20 000 IU apramysiinia painokiloa kohden (vastaa 36 mg valmistetta painokiloa kohden) päivittäin 5 peräkkäisen vuorokauden ajan. Sitä verrattiin kolistiinia sisältävään vertailuvalmisteeseen, jonka vuorokausiannos oli 100 000 IU kolistiinia painokiloa kohden. *E. coli* -bakteerin esiintyminen oli osoitettu aiemmilla bakteriologisilla tai kliinisillä tutkimuksilla, ja se vahvistettiin näytteistä, jotka oli otettu lopetetuista tai tutkimukseen mukaanoton jälkeen kuolleina löydettyistä kaneista. Hoitajakso aloitettiin kahden viikon kuluttua vieroituksesta, jolloin kolibasilloosin oireet olivat selviä. Lääkityksen aloittamisen jälkeen kumulatiivinen kuolleisuus suureni samassa suhteessa ja apramysiinia saaneen ja kolistiinia saaneen ryhmän tulokset olivat vertailukelpoisia. Siksi eläinlääkekomitea katsoi, että ehdotettu käyttöaihe oli perusteltu.

Varoajan suhteen jäämien poistumista koskevat tiedot osoittivat, että apramysiini ei yleensä imeydy hyvin suolistosta oraalisien annosten jälkeen valmistetiedoissa ehdotetulla annoksella. Siksi kanin lihalle ja sisäelimille ehdotettua varoaikaa nolla vuorokautta pidettiin hyväksyttävänä.

## 3. Riski-hyötysuhteen arviointi

### Johdanto

Tämä riski-hyötysuhteen arviointi on tehty direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan mukaisesti, ja tässä menettelyssä arvioinnin tavoitteena on yhtenäistää Girolan-eläinlääkkeen myyntiluvan ehtoja EU:ssa. Menettely johtaa valmistetietojen täydelliseen yhtenäistämiseen. Tässä arvioinnissa käsitellään sellaisia yhtenäistämiseen liittyviä seikkoja, jotka voivat muuttaa riski-hyötysuhdetta.

Girolan on jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi, ja sen vaikuttava aine on apramysiinisulfaatti. Apramysiini on laajakirjoinen aminosykliitoliantibiootti, jota tuottaa eräs *Streptomyces tenebrarius* -bakteerin kanta. Apramysiini on bakterisidinen pienimmillä bakteerin kasvua estävillä

lääkepitoisuuksilla (MIC), ja se tehoaa sekä gramnegatiivisiin että grampositiivisiin bakteereihin ja joihinkin mykoplasmakantoihin.

## Hyödyn arviointi

Toimitettujen tietojen nojalla seuraavat Girolanin ja sen muiden kauppanimien käyttöaiheet ovat perusteltuja:

Sika (vieroitetut porsaas):

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito.

Vasikat ennen märehimisikää:

Apramysiinille herkkien *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin ja *Salmonella enterica* -bakteerin Dublin-serotyypistä johtuvien kliinisten epidemioiden hoito.

Kana:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito.

Kani:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito ja metafylaksia.

### Sika (vieroitetut porsaas)

Käyttöaiheen *E. coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito tueksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

*E. coli* -bakteerin eurooppalaisten isolaattien MIC<sub>90</sub>-arvon apramysiinille osoitettiin olevan 16 µg/ml ja villityypin raja-arvon  $\geq 32$  µg/ml. Toimitetut tiedot myös osoittivat, että apramysiiniresistenssi on lisääntymässä sikaperäisten *E. coli* -isolaattien joukossa, joten sanamuoto "apramysiinille herkkä" lisättiin käyttöaiheeseen.

Toimitetut kliiniset tiedot osoittivat, että Girolan oli tehokas *E. coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoidossa annettaessa 12 500 IU apramysiinia painokiloa kohden (vastaa 22,5 mg valmistetta painokiloa kohden) päivittäin 7 peräkkäisen päivän ajan.

### Märehtimisikää nuoremmat vasikat

Käyttöaiheen *E. coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin ja *Salmonella* Dublinista johtuvien kliinisten epidemioiden hoito tueksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

*E. coli* -bakteerin eurooppalaisten isolaattien MIC<sub>90</sub>-arvon apramysiinille osoitettiin olevan 16 µg/ml ja villityypin raja-arvon  $\geq 32$  µg/ml. Toimitetut tiedot myös osoittivat, että apramysiiniresistenssi ei ole kovin yleistä nautaperäisten *E. coli* -isolaattien joukossa. *Salmonellakantojen* katsottiin yleisesti ottaen olevan herkkiä apramysiinille (MIC  $\leq 16$  µg/ml), ja < 5 prosenttia *Salmonella* Dublin -kannoista oli apramysiiniresistenttejä.

Toimitetut kliiniset tiedot osoittivat, että Girolan oli tehokas *E. coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin ja *Salmonella* Dublinista johtuvien kliinisten epidemioiden hoidossa annettaessa 40 000 IU apramysiinia painokiloa kohden (vastaa 72 mg valmistetta painokiloa kohden) päivittäin 5 peräkkäisen päivän ajan.

## Kana

Käyttöaiheen kolibasilloosin hoito tueksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

*E. coli* -bakteerin eurooppalaisten isolaattien MIC<sub>90</sub>-arvo apramysiinille oli enintään 8 µg/ml, ja kanaperäisen *E. coli* -bakteerin apramysiiniresistenssin osuus oli alle 10 prosenttia.

Toimitetut kliiniset tiedot osoittivat, että Girolan oli tehokas kolibasilloosin hoidossa annettaessa 80 000 IU apramysiinia painokiloa kohden (vastaa 144 mg valmistetta painokiloa kohden) päivittäin 5 peräkkäisen päivän ajan.

Mitä tulee Girolanin käyttöön *salmonellaa* vastaan, katsottiin, että asetuksen (EY) N:o 1177/2006<sup>10</sup> mukaisesti mikrobilääkkeitä ei tule käyttää siipikarjan *salmonellan* torjuntaan ja hoitoon paitsi poikkeusolosuhteissa. Lisäksi asetuksessa (EU) N:o 2016/429 ("eläinterveyssäännöstö")<sup>12</sup> todetaan, että jäsenvaltiot voivat toteuttaa luetteloituihin tauteihin tarkoitettujen eläinlääkkeiden käyttöä koskevia toimenpiteitä varmistaakseen kyseisten tautien tehokkaimman ennaltaehkäisyn ja torjunnan. Lisäksi Euroopan komissio antaa delegoituja säädöksiä, jotka koskevat muutoksia kyseiseen luetteloon. Tauti merkitään luetteloon, jos se on arvioitu 7 artiklan mukaisesti. Tämän suhteen EFSA<sup>13</sup> tieteellistä lausuntoa (2017) siipikarjan *salmonellatartunnoista* (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* ja *Salmonella arizonae*) on arvioitu eläinterveyssäännöstön kriteerien mukaisesti. Tehdyn arvion mukaan salmonellan voidaan katsoa soveltuvan merkittäväksi luetteloon unionin toimenpiteitä varten eläinterveyssäännöstön 5 artiklan 3 kohdan mukaisesti. Luetteloitavat tärkeimmät eläinlajit ovat kaikki kotieläiminä pidetyn siipikarjan lajit ja pääasiassa sorsalintujen ja kanalintujen luonnonvaraiset lajit. Raportissa todetaan, että kehittyneissä maissa mikrobilääkkeitä käytetään harvoin kaupallisten parvien *Salmonella Pullorum*- ja *Salmonella Gallinarum* -tartuntojen hoitoon, sillä ne eivät eliminoi parvien tartuntaa, ja sen sijaan käytetään muita torjuntatoimia, kuten tartunnoilta suojautuminen tiukin toimin, liikkumisen rajoittaminen ja tilojen tyhjentäminen. Siksi tämä käyttöaihe poistettiin.

## Kani

Käyttöaiheen *E. coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito ja metafylaksia tueksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystiedot ja kliiniset tiedot, kenttätutkimusten tiedot mukaan lukien.

Vähäiset MIC-tiedot osoittivat apramysiinin MIC<sub>90</sub>-arvon olevan 3,5 µg/ml kaniperäisille *E. coli* -isolaateille ja resistenttikantojen osuuden olevan < 20 prosenttia.

Toimitetut kliiniset tiedot osoittivat, että Girolan oli tehokas *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoidossa ja metafylaksiassa annettaessa 20 000 IU apramysiinia painokiloa kohden (vastaa 36 mg valmistetta painokiloa kohden) päivittäin 5 peräkkäisen päivän ajan.

## Riskinarviointi

Laadun suhteen apramysiinisulfaatin tavoitevoimakkuudeksi määritettiin 552 000 IU/g aikaisempien erätietojen perusteella. Kaikki viittaukset "apramysiiniaktiivisuuden g:ihin" tai mittavälineeseen poistettiin valmistetiedoista. Lisäksi kesto aika on lyhennetty 18 kuukauteen.

Koska eläinlääkekomitean suosittelemia annostuksia ei ole suurennettu eikä käyttöaiheita ole laajennettu useimmissa valmisteyhteenvedoissa hyväksytyjen käyttöaiheiden osalta, kohde-eläinlajin turvallisuuden ja käyttäjän turvallisuuden arvioinnissa ei tullut esiin uusia huolenaiheita. Valmistetiedoissa ehdotettuja yhtenäistettyjä varoituksia ja varotoimia pidettiin riittävinä siihen, että valmisteen käyttäjien turvallisuus voidaan varmistaa.

Useita eri lajeilla tehtyjä jäämien poistumista koskevia tutkimuksia oli saatavilla. Ne olivat vaihtelevia tietojen luotettavuuden, tutkimusasetelman ja raportoinnin sekä edelleen lopputulosten suhteen. Varoaikojen yhtenäistäminen perustui paremmin tehtyihin ja luotettavimpiin tutkimuksiin.

Tässä menettelyssä ei ole arvioitu mahdollista ympäristöön kohdistuvaa riskiä. Koska annostusohjeita ja käyttöaiheita ei ole laajennettu, ympäristön altistuminen vaikuttavalle aineelle ei kuitenkaan lisäännä.

Girolanin käyttöön liittyvät riskit ovat sellaisia, jotka liittyvät elintarvikkeita tuottavien eläinten hoidossa käytettäviin mikrobilääkkeisiin yleensä: kohteena olevien bakteerien mikrobilääkeresistenssin kehittyminen, resistenttien bakteerien / resistenssitekijän leviäminen jne.

Vaikka näitä riskejä ei ole arvioitu yksiselitteisesti, gantamisiinille ja muille aminoglykosidiryhmään kuuluville aineille ristiresistenssin kautta ihmisten terveyteen kohdistuvan vaikutuksen mahdollisuus on kuitenkin olemassa. Ihmisten ja eläinten bakteereilla on samat resistenssin kehittymistä määrittävät tekijät. Resistenssi voi kehittyä suoraan, jos se liittyy zoonoottisiin taudinaiheuttajiin, kuten kampylobakteereihin ja enterokokkeihin, tai se voi siirtyä ihmisten taudinaiheuttajiin horisontaalisesti liikkuvien geneettisten elementtien kautta. Maailman terveysjärjestö WHO on määrittänyt aminoglykosidit (2017)<sup>14</sup> kriittisen tärkeiksi ihmisten tiettyjen zoonoottisten infektioiden (kuten enterokokki-infektioiden) hoidossa.

#### **Riskinhallinta- ja riskinpientämistoimet**

Resistenssin kehittymisen mahdollista riskiä, joka voi vaikuttaa valmisteen tehoon ja yleisesti eläinten ja ihmisten terveyteen, rajoitetaan näillä keinoilla:

- Käyttöaiheiden rajaaminen niihin, jotka ovat riittävästi perusteltuja tehoa koskevien tietojen perusteella.
- Girolanin yhtenäistetyissä valmistetiedoissa on tarpeelliset tiedot, joilla varmistetaan valmisteen turvallisuus ja tehokas käyttö.

#### **Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset**

Girolanin ja sen rinnakkaisnimen Apralanin on osoitettu olevan tehokkaita edellä luetteloiduissa käyttöaiheissa sioilla (vieroitut porsaas), vasikoilla ennen märehimisikää, kanoilla (kananpojat) ja kaneilla.

Riskejä käyttäjille pidetään pieninä, ja tuotetietoihin on sisällytetty riittävät tiedot käyttäjäturvallisuuden varmistamiseksi.

Hyväksyttävät varoajat on asetettu kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Arvioituaan lausuntomenettelyn perusteet ja myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että valmisteen riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

## **4. Uudelleenarviointimenettely**

Tätä lausuntopyyntömenettelyä koskevan 5. lokakuuta 2017 annetun eläinlääkekomitean lausunnon jälkeen myyntiluvan haltijat pyysivät eläinlääkekomitean lausunnon uudelleenarviointia.

Myyntiluvan haltijoiden perustelut uudelleenarvioinnille toimitettiin 18. joulukuuta 2017.

Uudelleenarvioinnin kohteena oli valmisteen kesto aika ennen pakkauksen avaamista, joka lyhennettiin 3 vuodesta 18 kuukauteen. Uudelleenarvioinnin yksityiskohtaisissa perusteissa myyntiluvan haltija pyysi kestoajaksi 24 kuukautta lausuntomenettelyn aikana toimitettujen stabiilisuustietojen perusteella.

---

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

36 kuukauden tiedot esitettiin kolmesta lopullisiin pakkauksiin (purkkeihin, pusseihin ja kahdenkokoisiin annospusseihin) pakatun lopputuotteen erästä. Siten toimitetut tiedot sisälsivät riittävän määrän eriä kustakin pakkaustyyppistä koko ehdotetun kestoajan kestoilta. Kaikki näiden erien testien aikapisteet eivät olleet nykyisen ohjeistuksen mukaisia, mutta kaikissa tapauksissa tiedot toimitettiin vähintään 5 aikapisteeltä koko tutkimuksen ajalta ja siksi tiedoista oli mahdollista tehdä trendianalyysi. Määrityksen tulokset on esitetty prosentteina kohdearvosta 552 000 IU/g. Tulokset osoittavat, että lopputuote on stabiili 36 kuukauden ajan ilman merkittävää muutosta vaikuttavan aineen sisällössä. Tätä tukee myös myyntiluvan haltijan tilastollinen analyysi, joka osoittaa, ettei määrityksessä ole muutoksia ajan myötä. Näistä stabiiliustutkimuksista ei kuitenkaan toimitettu säilytysolosuhteita, eikä siksi ole selvää, onko ne tehty ohjeistuksen "Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)"<sup>15</sup> mukaisissa olosuhteissa 25 °C / suhteellinen kosteus (RH) 60 prosenttia. Valmisteen hyväksytyn valmisteyhteenvedon kohdassa 6.4 todetaan, ettei valmiste vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Erityisten säilytysolosuhteiden puuttuminen perustuu aikaisempiin tietoihin, ja se oli jo hyväksytty yksittäisissä jäsenvaltioissa ennen lausuntomenettelyä. Lausuntopyyntömenettelyn aikana ei ole toimitettu nopeutettuja tietoja. Vaikka ei olekaan selvää, saatiinko stabiiliustiedot valvotuissa olosuhteissa vai ei, niin koska vaikuttavan aineen sisällössä ei ilmennyt merkittävää muutosta ja valmisteen aikaisempi kesto-aika oli 3 vuotta, tietojen katsotaan olevan riittävät tukemaan lopputuotteelle myyntiluvan haltijan ehdottamaa 2 vuoden kesto-aikaa.

#### **Eläinlääkekomitean yleiset päätelmät uudelleenarvioinnin jälkeen**

Arvioituaan alkuperäisen arvioinnin aikana toimitetut asiaankuuluvat tiedot ja myyntiluvan haltijan esittämät uudelleenarvioinnin yksityiskohtaiset perusteet komitea katsoi, että aiempaa eläinlääkekomitean lausuntoa tulee muuttaa seuraavasti:

#### **Valmisteyhteenvedon kohta 6.3**

Avaamattoman pakkauksen kesto-aika: 2 vuotta.

Ohjeiden mukaan juomaveteen/maidonkorvikkeeseen laimennetun valmisteen kesto-aika: 24 tuntia

Kerta-annospakkaukset (annospussit):

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto-aika: käytettävä heti.

Moniannospakkaukset (purkki ja pussi):

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto-aika: 28 vuorokautta.

### **Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle**

Ottaen huomioon, että

- eläinlääkekomitea katsoi, että menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen
- eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteet ja huomioi kaikki toimitetut tiedot

eläinlääkekomitea suositteli Girolanin ja sen liitteessä I mainitun rinnakkaisnimen Apralanin myyntilupien muuttamista. Näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

---

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

## **Liite III**

### **Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste**

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

(Eläinlääkevalmisteen kauppanimi)

Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi sialle, vasikalle, kanalle ja kaniinille

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 g sisältää:

### Vaikuttava aine:

Apramysiini .....552 000 IU\* (apramysiinisulfaattina)

\* IU = kansainvälistä yksikköä

### Apuaineet:

Ei ole.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi.

Vaaleanruskea tai ruskea rakeinen jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Sika (vieroitettu porsas), juottovasikka, kana (broileri) ja kaniini.

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sika (vieroitettu porsas):

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito.

Juottovasikka:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin sekä apramysiinille herkän *Salmonella enterica* -bakteerin *enterica*-alalajin Dublin-serotyypin (*Salmonella* Dublin) aiheuttamien kliinisten epidemioiden hoito. Hoidon tulee perustua *Salmonella*-serotyyppien etukäteen tehtyyn määrittelyyn tai ainakin Dublin-serotyypin läsnäolon vahvistaviin epidemiologisiin tietoihin.

Kana:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito.

Kaniini:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito ja metafylaksia. Taudin läsnäolo karjassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä apramysiinille.

Ei saa käyttää vasikoille, joilla on toimiva pötsi.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä.

#### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

#### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

##### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristettyjen bakteerien herkkyydestä alkuperäiseen. Jollei tämä ole mahdollista, hoidon tulee perustua kohdebakteerin herkkyyttä koskeviin paikallisiin (alueellisiin tai tilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin.

Jos tilalla tehdään *Salmonella* Dublin -diagnoosi, on harkittava torjuntatoimenpiteitä mukaan lukien tautistatuksen jatkuvaa seurantaa, rokotusta, bioturvallisuustoimenpiteitä ja siirtojen valvontaa.

Mahdollisia kansallisia valvontaohjelmia tulee noudattaa.

Eläinlääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poikkeava käyttö saattaa lisätä apramysiinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä sekä heikentää aminoglykosidihoitojen tehoa mahdollisen ristiresistenssin takia.

Viralliset, kansalliset ja alueelliset antimikrobimääräykset on huomioitava eläinlääkevalmistetta käytettäessä.

##### Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä apramysiinille tai muille aminoglykosideille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Iholle tai silmiin joutunut tai sisään hengitetty valmiste saattaa aiheuttaa ärsytystä tai herkistymistä. Vältä kosketusta silmien, ihon ja limakalvojen kanssa sekä pölyn sisään hengittämistä, kun sekoitat valmistetta veteen/maitoon.

Käytä henkilökohtaisia suojavarusteita mukaan lukien käsineitä, hengityssuojainta, suojalaseja ja suojavaatetusta, kun käsittelet valmistetta.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee kontaktialue runsaalla vedellä. Jos valmistetta joutuu iholle, pese huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos ärsytys jatkuu, käänny lääkärin puoleen.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Jos saat valmisteelle altistumisen jälkeen oireita, kuten ihottumaa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys. Kasvojen, huulten tai silmien turvotus tai hengitysvaikeudet ovat vakavia oireita, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa.

#### 4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ei tunneta.

#### 4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Sika:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Nauta:

Valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi tiineyden ja imetyksen aikana.

Kaniini:

Näyttöä sikiötoksisista vaikutuksista on löydetty, kun apramysiiniä on annettu suun kautta tiineyspäivinä 6–18 (myös terapeuttista annosta pienempinä annoksina). Ei saa käyttää tiineyden aikana.

Kana:

Ei saa käyttää munivilla kanoilla ja neljään viikkoon ennen munimisen ja hautomisen alkamista.

#### 4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aminoglykosidit saattavat vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan. Aminoglykosidien anto munuaisten vajaatoimintaa sairastaville eläimille tai yhdessä munuaisten toimintaan vaikuttavien muiden aineiden kanssa saattaa siksi aiheuttaa myrkytysriskin.

Aminoglykosidit saattavat aiheuttaa hermo-lihasliitoksen salpauksen. Tämä on suositeltavaa huomioida hoidettavia eläimiä anestesoitaessa.

#### 4.9 Annostus ja antotapa

##### Antotapa:

Annetaan juomaveteen sekoitettuna. Juomavesijärjestelmän tulee olla puhdas ja ruosteeton, jotta vältetään aktiivisuuden heikentymiseltä.

Vasikoille valmiste voidaan antaa maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna.

##### Annostus:

Sika:

Anna 12 500 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 22,5 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 7 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Vasikka:

Anna 40 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 72 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Kana:

Anna 80 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 144 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Kaniini:

Anna 20 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 36 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Valmistetta sisältävän veden nautittu määrä riippuu eläinten kliinisestä tilasta. Jotta eläimet saavat oikean annoksen, eläinlääkevalmisteen pitoisuus tulee säätää tämän mukaisesti.

Eläinten paino tulee määrittää mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään aliannostukselta.

Valmistetta sisältävän veden tulee ainoa juomaveden lähde. Valmistettava sisältävä vesi on vaihdettava 24 tunnin välein. Maitoon tai käyttökuuntoon saatettuun maidonkorvikkeeseen tehtävät liuokset tulee valmistaa juuri ennen käyttöä.

Eläimille, jotka eivät akuuttien tai vaikeiden kliinisten tilojen vuoksi kykene juomaan, tulee antaa asiaankuuluvaa parenteraalista hoitoa.

Valmisteen määrä (mg) yhtä vesi- tai maitolitran kohden tulee määrittää seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\frac{\text{Annos (mg valmistetta kehon painokiloa kohden vuorokaudessa)}}{\text{Keskimääräinen nautittu vesimäärä (litraa/eläin)}} \times \text{hoidettavien eläinten keskipaino (kg)} = \text{mg valmistetta yhtä litraa juomavettä/maitoa kohden}$$

#### 4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Sika: Sioille on annettu enintään yhdeksän kertaa suositeltua suurempia annoksia 28 vuorokauden ajan juomaveteen sekoitettuna ilman haittavaikutuksia.

Vasikka: Vasikoille annettiin apramysiiniä maidonkorvikkeeseen sekoitettuna viiden vuorokauden ajan enintään 120 mg/kg:n annoksina. Toksisuutta ei havaittu.

Kana: Suun kautta annettu 1 000 mg/kg:n kerta-annos ei aiheuttanut kuolleisuutta. Lisäksi kanoille annettiin enintään viisi kertaa suositeltua suurempia annoksia 15 vuorokauden ajan ilman haittavaikutuksia.

Seuraavat oireet ovat merkkejä mahdollisesta myrkytyksestä: pehmeät ulosteet, ripuli, oksentelu (esim. painonlasku, syömättömyys), munuaisten vajaatoiminta ja keskushermostovaikutukset (esim. vähentynyt aktiivisuus, refleksien heikentyminen, kouristukset). Suositeltua annosta ei saa ylittää.

#### 4.11 Varo aika

Sika:  
Teurastus: nolla vrk.

Vasikka:  
Teurastus: 28 vrk.

Kana:  
Teurastus: nolla vrk.  
Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää neljään viikkoon ennen munimisen alkua.

Kaniini:  
Teurastus: nolla vrk.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: suolistoinfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, antibiootit.  
ATCvet-koodi: QA07AA92.

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Apramysiini on laajakirjainen bakterisidinen aminoglykosidiantibiootti, jonka vaikutus perustuu ribosomin 30S-alayksikköön sitoutumiseen, mikä estää bakteerien proteiinisynteesiä ja heikentää niiden solukalvon läpäisevyyttä. Apramysiini tehoaa gramnegatiivisiin bakteereihin (*Salmonella* ja *Escherichia coli*).

Resistenssimekanismit: Apramysiiniresistenssiin on yhdistetty eri aminoglykosidi-3-N-asetyyli transferaasientsyymejä (AAC-3). Nämä entsyymit saavat aikaan erilaista ristiresistenssiä muille aminoglykosideille. Tietty *Salmonella* Typhimurium DT104 -kannat, jotka ovat resistenttejä beetalaktaameille, streptomysiinille, tetrasykliineille ja sulfonamideille, kantavat myös konjugatiivista resistenssiplasmidia apramysiinille. Apramysiiniresistenssiin voivat vaikuttaa yhteisvalinta (*Enterobacteriaceae*-bakteereissa apramysiiniresistenssin on kuvattu sijaitsevan samassa liikkuvassa geneettisessä elementissä kuin muut resistenssitekijät) sekä ristiresistenssi (esim. gentamisiinin kanssa).

Kromosomaalisen resistenssin aikaansaama resistenssi on minimaalista useimpien aminoglykosidien osalta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettavan apramysiinin tarkoitus on antimikrobinen aktiivisuus suolistossa; apramysiini imeytyy huonosti, mutta imeytyminen saattaa olla suurempaa nuorilla eläimillä tai eläimillä, joiden suoliston limakalvoeste on heikentynyt.

Imeytyminen:

Imeytyminen saattaa olla suurta vastasyntyneillä eläimillä, mutta se vähenee nopeasti ensimmäisten elinviikkojen aikana.

Vasikka: Pitoisuus seerumissa on suurimmillaan, 2,4 µg/ml, noin 6 tuntia 40 mg/kg:n apramysiiniannoksen suun kautta annon jälkeen.

Jakautuminen, biotransformaatio ja erittyminen:

Apramysiini erittyy etupäässä ulosteeseen, aktiivisessa muodossaan, ja vain vähäisessä määrin virtsaan.

Sika: Apramysiinin metaboloituminen eläimessä on hyvin vähäistä.

10 kg:n painoisille sioille annetusta <sup>14</sup>C-apramysiinistä 83 % erittyi ulosteeseen ja 4 % virtsaan <sup>14</sup>C-apramysiininä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Ei ole.

### 6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Ohjeiden mukaan juomaveteen/maitoon laimennetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia.

Kerta-annospakkaus koot (annospussit):

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: käytettävä heti.

Usean annoksen pakkaukset (pullo ja pussi):

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vrk.

### 6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytys ohjeita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Nelikerroksinen (polyeteenitereftalaatti (PET), polyeteeni, alumiinifolio ja Surlyn-ionomeeri) kuuma- ja painesinetöity annospussi. Yksi annospussi sisältää 1 x 10<sup>6</sup> IU apramysiinisulfaattia 1,8 g:na valmistetta. Annospussit on pakattu 50 annospussia sisältäviin pahvirasioihin.

Nelikerroksinen (polyeteenitereftalaatti (PET), polyeteeni, alumiinifolio ja Surlyn-ionomeeri) kuuma- ja painesinetöity annospussi. Yksi annospussi sisältää 2 x 10<sup>6</sup> IU apramysiinisulfaattia 3,6 g:na valmistetta. Annospussit on pakattu 50 annospussia sisältäviin pahvirasioihin.

Suurtiheyspolyeteenista (HDPE) valmistettu pullo, jossa on polypropeenista valmistettu kierrekorkki. Yksi pullo sisältää  $50 \times 10^6$  IU apramysiinisulfaattia 91 g:na valmistetta.

Tasapohjainen, laminoitu, kuuma- ja painesinetöity paperipussi. Yksi pussi sisältää  $1\,000 \times 10^6$  IU apramysiinisulfaattia 1 812 g:na valmistetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

#### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

*Täytetään kansallisesti.*

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

*Täytetään kansallisesti.*

### **9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Täytetään kansallisesti.*

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Täytetään kansallisesti.*

### **MYyntiÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**

*Täytetään kansallisesti.*

### **LIITE III**

#### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA****Pahvirasia (annospussi)****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

&lt;Kauppanimi&gt;

Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi sialle, vasikalle, kanalle ja kaniinille

Apramysiini (sulfaatti)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 g sisältää 552 000 IU apramysiiniä (apramysiinisulfaattina)

**3. LÄÄKEMUOTO**

Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi

**4. PAKKAUSKOKO**

50 annospussia

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Sika, vasikka, kana ja kaniini.

**6. KÄYTTÖAIHEET**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. VAROAIKA (VAROAJAT)**

Varoajat:

Sika:

Teurastus: nolla vrk.

Vasikka:

Teurastus: 28 vrk.

Kana:

Teurastus: nolla vrk.

Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää neljään viikkoon ennen munimisen alkua.

Kaniini:

Teurastus: nolla vrk.

## **9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

## **10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {kk/vvvv}

Käytä laimennettu valmiste 24 tunnin kuluessa.

Käytä avattu pakkaus välittömästi.

## **11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

## **12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI**

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

## **13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN**

Eläimille. Reseptivalmiste.

## **14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

## **15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Täytetään kansallisesti.

## **16. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

Täytetään kansallisesti.

## **17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**

**Annospussi**

**1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

<Kauppanimi>

Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi sialle, vasikalle, kanalle ja kaniinille

Apramysiini (sulfaatti)

**2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT**

1 g sisältää 552 000 IU apramysiiniä (apramysiinisulfaattina)

**3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ**

1 x 10<sup>6</sup> IU

2 x 10<sup>6</sup> IU

**4. ANTOREITIT**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**5. VAROAIKA (VAROAJAT)**

Varoajat:

Sika:

Teurastus: nolla vrk.

Vasikka:

Teurastus: 28 vrk.

Kana:

Teurastus: nolla vrk.

Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää neljään viikkoon ennen munimisen alkua.

Kaniini:

Teurastus: nolla vrk.

**6. ERÄNUMERO**

Lot:

**7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {kk/vvvv}

Käytä laimennettu valmiste 24 tunnin kuluessa.  
Käytä avattu pakkaus välittömästi.

|                                |
|--------------------------------|
| <b>8. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”</b> |
|--------------------------------|

Eläimille.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT - YHDISTETTY ETIKETTI  
JA PAKKAUSSELOSTE**

**Pullo (pakkausseloste) ja pussi (etiketti)**

**1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA  
VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA,  
JOS ERI**

Myyntiluvan haltija: täytetään kansallisesti.

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja: täytetään kansallisesti.

**2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

<Kauppanimi>

Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi sialle, vasikalle, kanalle ja kaniinille

Apramysiini (sulfaatti)

**3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET**

1 g sisältää 552 000 IU apramysiiniä (apramysiinisulfaattina)

Vaaleanruskea tai ruskea rakeinen jauhe.

**4. LÄÄKEMUOTO**

Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi

**5. PAKKAUSKOKO**

50 x 10<sup>6</sup> IU (pullo)

1 000 x 10<sup>6</sup> IU (pussi)

**6. KÄYTTÖAIHEET**

Sika (vieroitettu porsas):

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito.

Juottovasikka:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin sekä apramysiinille herkän *Salmonella enterica* -bakteerin enterica-alalajin Dublin-serotyypin (*Salmonella* Dublin) aiheuttamien klinisten epidemioiden hoito. Hoidon tulee perustua *Salmonella*-serotyyppien etukäteen tehtyyn määritykseen tai ainakin Dublin-serotyypin läsnäolon vahvistaviin epidemiologisiin tietoihin.

Kana:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito.

Kaniini:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteritiin hoito ja metafylaksia. Taudin läsnäolo karjassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

## 7. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä apramysiinille.

Ei saa käyttää vasikoille, joilla on toimiva pötsi.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä.

## 8. HAITTAVAIKUTUKSET

Ei tunneta.

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

## 9. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika (vieroitettu porsas), juottovasikka, kana (broileri) ja kaniini

## 10. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Antotapa:

Annetaan juomaveteen sekoitettuna. Juomavesijärjestelmän tulee olla puhdas ja ruosteeton, jotta vältetään aktiivisuuden heikentymiseltä.

Vasikoille valmiste voidaan antaa maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna.

Annostus:

Sika:

Anna 12 500 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 22,5 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 7 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Vasikka:

Anna 40 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 72 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Kana:

Anna 80 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 144 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Kaniini:

Anna 20 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 36 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

## 11. ANNOSTUSOHJEET

Valmistetta sisältävän veden nautittu määrä riippuu eläinten kliinisestä tilasta. Jotta eläimet saavat oikean annoksen, eläinlääkevalmisteen pitoisuus tulee säätää tämän mukaisesti.

Eläinten paino tulee määrittää mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään aliannostukselta.

Valmistetta sisältävän veden tulee ainoa juomaveden lähde. Valmistettava sisältävä vesi on vaihdettava 24 tunnin välein. Maitoon tai käyttökuntoon saatettuun maidonkorvikkeeseen tehtävät liuokset tulee valmistaa juuri ennen käyttöä.

Eläimille, jotka eivät akuuttien tai vaikeiden kliinisten tilojen vuoksi kykene juomaan, tulee antaa riittävää parenteraalista hoitoa.

Valmisteen määrä (mg) yhtä vesi- tai maitolitraa kohden tulee määrittää seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\frac{\text{Annos (mg valmistetta kehon painokiloa kohden vuorokaudessa)}}{\text{Keskimääräinen nautittu vesimäärä (litraa/eläin)}} \times \text{hoidettavien eläinten keskipaino (kg)} = \text{mg valmistetta yhtä litraa juomavettä/maitoa kohden}$$

## 12. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoajat:

Sika:

Teurastus: nolla vrk.

Vasikka:

Teurastus: 28 vrk.

Kana:

Teurastus: nolla vrk.

Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää neljään viikkoon ennen munimisen alkua.

Kaniini:

Teurastus: nolla vrk.

## 13. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa ”EXP”-lyhenteen jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

## 14. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristettyjen bakteerien herkkyytestaukseen. Jollei tämä ole mahdollista, hoidon tulee perustua kohdebakteerin herkkyyttä koskeviin paikallisiin (alueellisiin tai tilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin.

Jos tilalla tehdään *Salmonella* Dublin -diagnoosi, on harkittava torjuntatoimenpiteitä mukaan lukien tautistatuksen jatkuvaa seuranta, rokotusta, bioturvallisuustoimenpiteitä ja siirtojen valvontaa.

Mahdollisia kansallisia valvontaohjelmia tulee noudattaa.

Eläinlääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poikkeava käyttö saattaa lisätä apramysiinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä sekä heikentää aminoglykosidihoitojen tehoa mahdollisen ristiresistenssin takia.

Viralliset, kansalliset ja alueelliset antimikrobimääräykset on huomioitava eläinlääkevalmistetta käytettäessä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä apramysiinille tai muille aminoglykosideille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Iholle tai silmiin joutunut tai sisään hengitetty valmiste saattaa aiheuttaa ärsytystä tai herkistymistä. Vältä kosketusta silmien, ihon ja limakalvojen kanssa sekä pölyn sisään hengittämistä, kun sekoitat valmistetta veteen/maitoon.

Käytä henkilökohtaisia suojavarusteita mukaan lukien käsineitä, hengityssuojainta, suojalaseja ja suojavaatetusta, kun käsittelet valmistetta.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee kontaktialue runsaalla vedellä. Jos valmistetta joutuu iholle, pese huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos ärsytys jatkuu, käänny lääkärin puoleen.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälys.

Jos saat valmisteelle altistumisen jälkeen oireita, kuten ihottumaa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälys. Kasvojen, huulten tai silmien turvotus tai hengitysvaikeudet ovat vakavia oireita, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa.

Tiineys ja imetys:

Sika:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Nauta:

Ei tarkoitettu käytettäväksi tiineyden ja imetyksen aikana.

Kaniini:

Näyttöä sikiötoksisista vaikutuksista on löydetty, kun apramysiiniä on annettu suun kautta tiineyspäivinä 6–18 (myös terapeuttista annosta pienempinä annoksina). Ei saa käyttää tiineyden aikana.

Munivat linnut:

Kana:

Ei saa käyttää munivilla kanoilla ja neljään viikkoon ennen munimisen ja hautomisen alkamista.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Aminoglykosidit saattavat vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan. Aminoglykosidien anto munuaisten vajaatoimintaa sairastaville eläimille tai yhdessä munuaisten toimintaan vaikuttavien muiden aineiden kanssa saattaa siksi aiheuttaa myrkytysriskin.

Aminoglykosidit saattavat aiheuttaa hermo-lihasliitoksen salpauksen. Tämä on suositeltavaa huomioida hoidettavia eläimiä anestesoitaessa.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Sika: Sioille on annettu enintään yhdeksän kertaa suositeltua suurempia annoksia 28 vuorokauden ajan juomaveteen sekoitettuna ilman haittavaikutuksia.

Vasikka: Vasikoille annettiin apramysiiniä maidonkorvikkeeseen sekoitettuna viiden vuorokauden ajan enintään 120 mg/kg:n annoksina. Toksisuutta ei havaittu.

Kana: Suun kautta annettu 1 000 mg/kg:n kerta-annos ei aiheuttanut kuolleisuutta. Lisäksi kanoille annettiin enintään viisi kertaa suositeltua suurempia annoksia 15 vuorokauden ajan ilman haittavaikutuksia.

Seuraavat oireet ovat merkkejä mahdollisesta myrkytyksestä: pehmeät ulosteet, ripuli, oksentelu (esim. painonlasku, syömättömyys), munuaisten vajaatoiminta ja keskushermostovaikutukset (esim. vähentynyt aktiivisuus, refleksien heikentyminen, kouristukset).

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

**15. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI**

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

**16. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN ETIKETTI ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY**

<PP.KK.VVVV>

Täytetään kansallisesti.

**17. MUUT TIEDOT**

Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus:

Nelikerroksinen (polyeteenitereftalaatti (PET), polyeteeni, alumiinifolio ja Surlyn-ionomeeri) kuuma- ja painesinetöity annospussi. Yksi annospussi sisältää  $1 \times 10^6$  IU apramysiiniä 1,8 g:na valmistetta. Annospussit on pakattu 50 annospussia sisältäviin pahvirasioihin.

Nelikerroksinen (polyeteenitereftalaatti (PET), polyeteeni, alumiinifolio ja Surlyn-ionomeeri) kuuma- ja painesinetöity annospussi. Yksi annospussi sisältää  $2 \times 10^6$  IU apramysiiniä 3,6 g:na valmistetta. Annospussit on pakattu 50 annospussia sisältäviin pahvirasioihin.

Suurtiheyspolyeteenista (HDPE) valmistettu pullo, jossa on polypropeenista valmistettu kierrekorkki. Yksi pullo sisältää  $50 \times 10^6$  IU apramysiiniä 91 g:na valmistetta.

Tasapohjainen, laminoitu, kuuma- ja painesinetöity paperipussi. Yksi pussi sisältää  $1\,000 \times 10^6$  IU apramysiiniä 1 812 g:na valmistetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

**18. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN**

Eläimille. Reseptivalmiste.

**19. MERKINTÄ "EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE."**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>20. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ</b> |
|---------------------------------------|

EXP {kk/vvvv}

Käytä laimennettu valmiste 24 tunnin kuluessa.

Käytä avattu valmiste 28 vrk. kuluessa.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>21. MYYNTILUPIEN NUMEROT</b> |
|---------------------------------|

*Täytetään kansallisesti.*

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>22. VALMISTAJAN ERÄNUMERO</b> |
|----------------------------------|

Lot:

(annospussi)

**PAKKAUSSELOSTE:  
(Eläinlääkevalmisteen kauppanimi)**

**Jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi sialle, vasikalle, kanalle ja kaniinille**

**1. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI**

Myyntiluvan haltija: täytetään kansallisesti.

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja: täytetään kansallisesti.

**2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

<Kauppanimi>

552 000 IU/g jauhe juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi sialle, vasikalle, kanalle ja kaniinille  
Apramysiini (sulfaatti)

**3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET**

1 g sisältää 552 000 IU apramysiiniä (apramysiinisulfaattina).  
Vaaleanruskea tai ruskea rakeinen jauhe.

**4. KÄYTTÖAIHEET**

Sika (vieroitettu porsas):

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito.

Juottovasikka:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin sekä apramysiinille herkän *Salmonella enterica* -bakteerin *enterica*-alalajin Dublin-serotyypin (*Salmonella* Dublin) aiheuttamien kliinisten epidemioiden hoito. Hoidon tulee perustua *Salmonella*-serotyyppien etukäteen tehtyyn määritykseen tai ainakin Dublin-serotyypin läsnäolon vahvistaviin epidemiologisiin tietoihin.

Kana:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito.

Kaniini:

Apramysiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman bakteerienteriitin hoito ja metafylaksia. Taudin läsnäolo karjassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

**5. VASTA-AIHEET**

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä apramysiinille.

Ei saa käyttää vasikoille, joilla on toimiva pötsi.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä.

**6. HAITTAVAIKUTUKSET**

Ei tunneta.

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

## **7 KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Sika (vieroitettu porsas), juottovasikka, kana (broileri) ja kaniini.

## **8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

### Antotapa:

Annetaan juomaveteen sekoitettuna. Juomavesijärjestelmän tulee olla puhdas ja ruosteeton, jotta vältetään aktiivisuuden heikentymiseltä.

Vasikoille valmiste voidaan antaa maitoon tai maidonkorvikkeeseen sekoitettuna.

### Annostus:

Sika:

Anna 12 500 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 22,5 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 7 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Vasikka:

Anna 40 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 72 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Kana:

Anna 80 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 144 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Kaniini:

Anna 20 000 IU apramysiinisulfaattia kehon painokiloa kohden (vastaa 36 mg:aa valmistetta kehon painokiloa kohden) vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

## **9. ANNOSTUSOHJEET**

Valmistetta sisältävän veden nautittu määrä riippuu eläinten kliinisestä tilasta. Jotta eläimet saavat oikean annoksen, eläinlääkevalmisteen pitoisuus tulee säätää tämän mukaisesti.

Eläinten paino tulee määrittää mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään aliannostukselta.

Valmistetta sisältävän veden tulee ainoa juomaveden lähde. Valmistettava sisältävä vesi on vaihdettava 24 tunnin välein. Maitoon tai käyttökuntoon saatettuun maidonkorvikkeeseen tehtävät liuokset tulee valmistaa juuri ennen käyttöä.

Eläimille, jotka eivät akuuttien tai vaikeiden kliinisten tilojen vuoksi kykene juomaan, tulee antaa riittävää parenteraalista hoitoa.

Valmisteen määrä (mg) yhtä vesi- tai maitolitraa kohden tulee määrittää seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\frac{\text{Annos (mg valmistetta kehon painokiloa kohden vuorokaudessa)}}{\text{Keskimääräinen nautittu vesimäärä (litraa/eläin)}} \times \text{hoidettavien eläinten keskipaino (kg)} = \text{mg valmistetta yhtä litraa juomavettä/maitoa kohden}$$

## **10. VAROAIKA (VAROAJAT)**

Varoajat:

Sika:  
Teurastus: nolla vrk.

Vasikka:  
Teurastus: 28 vrk.

Kana:  
Teurastus: nolla vrk.  
Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää neljään viikkoon ennen munimisen alkua.

Kaniini:  
Teurastus: nolla vrk.

## **11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.  
Ei erityisiä säilytysohjeita.  
Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa ”EXP”-lyhenteen jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: käytettävä heti. Ohjeiden mukaan juomaveteen/maitoon laimennetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia.

## **12. ERITYISVAROITUKSET**

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristettyjen bakteerien herkkyydestä. Jollei tämä ole mahdollista, hoidon tulee perustua kohdebakteerin herkkyyttä koskeviin paikallisiin (alueellisiin tai tilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin.

Jos tilalla tehdään *Salmonella* Dublin -diagnoosi, on harkittava torjuntatoimenpiteitä mukaan lukien tautistatuksen jatkuvaa seurantaa, rokotusta, bioturvallisuustoimenpiteitä ja siirtojen valvontaa.

Mahdollisia kansallisia valvontaohjelmia tulee noudattaa.

Eläinlääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poikkeava käyttö saattaa lisätä apramysiinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä sekä heikentää aminoglykosidihoitojen tehoa mahdollisen ristiresistenssin takia.

Viralliset, kansalliset ja alueelliset antimikrobimääräykset on huomioitava eläinlääkevalmistetta käytettäessä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä apramysiinille tai muille aminoglykosideille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Iholle tai silmiin joutunut tai sisään hengitetty valmiste saattaa aiheuttaa ärsytystä tai herkistymistä.

Vältä kosketusta silmien, ihon ja limakalvojen kanssa sekä pölyn sisään hengittämistä, kun sekoitat valmistetta veteen/maitoon.

Käytä henkilökohtaisia suojavarusteita mukaan lukien käsineitä, hengityssuojainta, suojalaseja ja suojavaatetusta, kun käsittelet valmistetta.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee kontaktialue runsaalla vedellä. Jos valmistetta joutuu iholle, pese huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos ärsytys jatkuu, käänny lääkärin puoleen.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Jos saat valmisteelle altistumisen jälkeen oireita, kuten ihottumaa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälllys. Kasvojen, huulten tai silmien turvotus tai hengitysvaikeudet ovat vakavia oireita, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa.

#### Tiineys ja imetys:

Sika:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Nauta:

Ei tarkoitettu käytettäväksi tiineyden ja imetyksen aikana.

Kaniini:

Näyttää sikiötoksisista vaikutuksista on löydetty, kun apramysiiniä on annettu suun kautta tiineyspäivinä 6–18 (myös terapeuttista annosta pienempinä annoksina). Ei saa käyttää tiineyden aikana.

#### Munivat linnut:

Kana:

Ei saa käyttää munivilla kanoilla ja neljään viikkoon ennen munimisen ja hautomisen alkamista.

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Aminoglykosidit saattavat vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan. Aminoglykosidien anto munuaisten vajaatoimintaa sairastaville eläimille tai yhdessä munuaisten toimintaan vaikuttavien muiden aineiden kanssa saattaa siksi aiheuttaa myrkytysriskin.

Aminoglykosidit saattavat aiheuttaa hermo-lihasliitoksen salpauksen. Tämä on suositeltavaa huomioida hoidettavia eläimiä anestesoiessa.

#### Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastaläkkeet):

Sika: Sioille on annettu enintään yhdeksän kertaa suositeltua suurempia annoksia 28 vuorokauden ajan juomaveteen sekoitettuna ilman haittavaikutuksia.

Vasikka: Vasikoille annettiin apramysiiniä maidonkorvikkeeseen sekoitettuna viiden vuorokauden ajan enintään 120 mg/kg:n annoksina. Toksisuutta ei havaittu.

Kana: Suun kautta annettu 1 000 mg/kg:n kerta-annos ei aiheuttanut kuolleisuutta. Lisäksi kanoille annettiin enintään viisi kertaa suositeltua suurempia annoksia 15 vuorokauden ajan ilman haittavaikutuksia.

Seuraavat oireet ovat merkkejä mahdollisesta myrkytyksestä: pehmeät ulosteet, ripuli, oksentelu (esim. painonlasku, syömättömyys), munuaisten vajaatoiminta ja keskushermostovaikutukset (esim. vähentynyt aktiivisuus, refleksien heikentyminen, kouristukset).

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

#### Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

### **13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI**

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

**14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY**

<PP.KK.VVVV>

Täytetään kansallisesti.

**15. MUUT TIEDOT**

Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus:

Nelikerroksinen (polyeteenitereftalaatti (PET), polyeteeni, alumiinifolio ja Surlyn-ionomeeri) kuuma- ja painesinetöity annospussi. Yksi annospussi sisältää  $1 \times 10^6$  IU apramysiiniä 1,8 g:na valmistetta. Annospussit on pakattu 50 annospussia sisältäviin pahvirasioihin.

Nelikerroksinen (polyeteenitereftalaatti (PET), polyeteeni, alumiinifolio ja Surlyn-ionomeeri) kuuma- ja painesinetöity annospussi. Yksi annospussi sisältää  $2 \times 10^6$  IU apramysiiniä 3,6 g:na valmistetta. Annospussit on pakattu 50 annospussia sisältäviin pahvirasioihin.

Suurtiheyspolyeteenista (HDPE) valmistettu pullo, jossa on polypropeenista valmistettu kierrekorkki. Yksi pullo sisältää  $50 \times 10^6$  IU apramysiiniä 91 g:na valmistetta.

Tasapohjainen, laminoitu, kuuma- ja painesinetöity paperipussi. Yksi pussi sisältää  $1\,000 \times 10^6$  IU apramysiiniä 1 812 g:na valmistetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.