

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, puteva primjene, nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet u državama članicama

Država članica EU/EGP	Nositelj odobrenja	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Danska	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramicin-sulfat	Apramicin-sulfat 333 mg/ml ekvivalentan 230 mg/ml apramicina	Prašak za primjenu u pitkoj vodi	Telad, svinje	Oralna primjena
Francuska	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVRABLE	Apramicin-sulfat	1 g praška sadržava 1 g apramicina (u obliku sulfata)	Prašak za peroralnu primjenu	Telad, svinje, kunići	Oralna primjena
Njemačka	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)	Apramicin-sulfat	1 g praška sadržava 500 mg apramicina u obliku apramicin-sulfata u 2,2 ml ekvivalentno 1 g praška	Prašak za primjenu u pitkoj vodi	Svinje (prasad i tovne svinje)	Oralna primjena
Irska	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicin-sulfat	100 % težinski postotak	Prašak za oralnu suspenziju	Telad, svinje, kokoši	Oralna primjena

Država članica EU/EGP	Nositelj odobrenja	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Italija	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	Apramicin-sulfat	100 g praška sadržava 100 g apramicin-sulfata	Prašak za oralnu suspenziju	Svinje, tovni pilići, kunići	Oralna primjena
Portugal	Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fracção A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Apralan Pó para solução oral para administração na água de bebida para vitelos, suínos e frangos	Apramicin-sulfat	Apramicin-sulfat ekvivalentan 50 g aktivnosti apramicina po boci. Apramicin-sulfat ekvivalentan 1000 g aktivnosti apramicina po vreći.	Prašak za oralnu suspenziju	Telad, svinje, kokoši	Oralna primjena
Španjolska	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramicin-sulfat	Apramicin-sulfat ekvivalentan 50 g aktivnosti apramicina po boci. Apramicin-sulfat ekvivalentan 1000 g aktivnosti apramicina po vreći.	Prašak za oralnu suspenziju	Goveda, svinje, kokoši, kunići	Oralna primjena
Nizozemska	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramicin-sulfat	100 %	Prašak za oralnu primjenu	Predpreživačka telad, svinje, tovni pilići	Oralna primjena

Država članica EU/EGP	Nositelj odobrenja	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Ujedinjeno Kraljevstvo	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicin-sulfat	Apramicin-sulfat ekvivalentan 50 g aktivnosti apramicina po boci. Apramicin-sulfat ekvivalentan 1 g aktivnosti apramicina po vrećici. Apramicin-sulfat ekvivalentan 1000 g aktivnosti apramicina po vreći.	Prašak za oralnu suspenziju	Telad, svinje, kokoši	Oralna primjena

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označivanja i upute o veterinarsko-medicinskom proizvodu

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) Girolan i njegova pridruženog imena Apralan (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Girolan, i njegovo pridruženo ime Apralan, prašak je koji se primjenjuje u vodi za piće/mljeku koji sadržava djelatnu tvar apramicin sulfat. Apramicin je aminociklitolni antibiotik širokog spektra koji se dobiva iz soja bakterije *Streptomyces tenebrarius*. Apramicin je baktericidan pri minimalnim inhibitornim koncentracijama (MIK) i djelotvoran je protiv gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija i nekih sojeva mikoplazme.

Španjolska je 24. lipnja 2016. podnijela Europskoj agenciji za lijekove (Agencija) obavijest o upućivanju u skladu s člankom 34. Direktive 2001/82/EZ za Girolan i njegovo pridruženo ime Apralan. Obavijest o upućivanju temeljila se na zabrinutosti zbog različitih nacionalnih odluka država članica EU-a koje su rezultirale razlikama u informacijama o VMP-u u pogledu, na primjer, ciljanih vrsta, indikacija za primjenu, doziranja (doza i trajanja liječenja) i razdoblja karencije. Od Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) zatraženo je da iznese svoje mišljenje o tom pitanju te da uskladi informacije o VMP-u za Girolan i njegovo pridruženo ime Apralan (dalje u tekstu „Girolan”).

2. Rasprava o dostupnim podacima

CVMP je napomenuo da se u informacijama o VMP-u Girolan djelatna tvar izražava kao „g djelovanja apramicina”. To se nije smatralo prihvatljivim jer bi se jačina djelatne tvari trebala izražavati u međunarodnim jedinicama (IU/g) proizvoda s obzirom na to da se ispitivanje utvrđuje mikrobiološkom metodom. Na temelju skupa povijesnih podataka utvrđena je ciljana jačina za apramicin koja iznosi 552 000 IU/g te su sva upućivanja na „g djelovanja apramicina” u informacijama o VMP-u zamijenjena ekvivalentima izraženima u IU/g proizvoda. Osim toga, u nekim je državama članicama za primjenu VMP-a Girolan odobren uređaj za mjerenje. Ni to se nije smatralo prihvatljivim jer se doziranje prema težini proizvoda smatralo najprikladnijim s obzirom na ponovljivost doze i stoga su u informacijama o VMP-u izbrisani svi navodi o uređaju za mjerenje. Nadalje, uzimajući u obzir dostavljene podatke te u skladu s dokumentom „Napomena za smjernice o početku roka valjanosti konačnog doznog oblika (EMA/CVMP/453/01)¹”, razdoblje roka valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda pakiranog za prodaju, koje je iznosilo 3 godine, skraćeno je na 18 mjeseci.

Svinje (odbijena prasad)

Svinje su odobrene kao ciljane vrste za sve proizvode obuhvaćene ovim postupkom upućivanja, kao i za predloženu indikaciju „liječenje bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin”. Kako bi to potkrijepio, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

U okviru velike paneuropske studije izračunano je da vrijednosti MIK₉₀ za apramicin protiv bakterije *E. coli* iz svinja iznose 16 µg/ml. Ti su podatci u skladu s objavljenom literaturom. Za bakteriju *E. coli* koja potječe od svinja predložena je granična vrijednost od ≥32 µg/ml za sojeve divljeg tipa. Najnoviji podatci o kliničkim izolatima iz različitih europskih zemalja pokazuju da se omjer otpornosti bakterije *E. coli* na apramicin povećava. U nekim je studijama istaknuto da otpornost iznosi 38% (podatci o MIK-u) ili čak više za difuziju diska (do 82,1%).

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

U pogledu terenskih studija, dostavljeni su podatci o 23 ispitivanja u kojima se topivi prašak Girolan upotrebljavao za liječenje kolibaciloze nakon odbijanja. Ta su ispitivanja provedena u Grčkoj, Italiji, Španjolskoj, Ujedinjenoj Kraljevini, SAD-u i Kanadi. U studijama se analizirao učinak apramicina u dozama od 3,45 mg/kg tjelesne mase (tm)/dan do 75 mg/kg tm/dan koje su se davale putem vode za piće tijekom 3, 5 ili 7 uzastopnih dana. Apramicin se pokazao djelotvornim prema sljedećim mjerilima: povećanje tjelesne mase, bolja učinkovitost ishrane, smanjenje stope smrtnosti i smanjenje ozbiljnih oblika proljeva i kliničkih znakova. Dnevna primjena apramicina pri dozi od 12 500 IU apramicina po kg tm (što odgovara količini od 22,5 mg proizvoda/kg tm) putem vode za piće tijekom sedam dana pokazala se djelotvornom metodom za kontrolu kolibaciloze nakon odbijanja u prasadi.

Potrebno je napomenuti da je Girolan u nekim državama članicama odobren i za primjenu protiv bakterije *Salmonella* u svinja. Međutim, nositelj odobrenja odlučio je ukloniti tu indikaciju jer nije mogla biti potkrijepljena. CVMP je prihvatio brisanje te indikacije za bakteriju *Salmonella*.

U pogledu razdoblja karencije, podatci o izlučivanju rezidua pokazali su da se apramicin uglavnom ne apsorbira dobro iz crijeva nakon oralne primjene, što je u skladu s informacijama koje su dostupne u objavljenoj literaturi. Stoga se predloženo razdoblje karencije od „nula dana” za meso i iznutrice svinja smatralo prihvatljivim.

Predpreživačka telad

Primjena u teladi odobrena je u Danskoj, Francuskoj, Irskoj, Nizozemskoj, Portugalu, Španjolskoj i Ujedinjenoj Kraljevini. Kako bi potkrijepio predloženu indikaciju „liječenje bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin i kliničkih epidemija zbog bakterije *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin osjetljive na apramicin”, nositelj odobrenja dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

U okviru velike paneuropske studije izračunano je da vrijednosti MIK_{90} za apramicin protiv bakterije *E. coli* iz teladi iznose 16 µg/ml. Ti su podatci u skladu s informacijama koje su dostupne u objavljenoj literaturi. Za bakteriju *E. coli* koja potječe od goveda predložena je granična vrijednost od ≥ 32 µg/ml za sojeve divljeg tipa. Dodatni podatci o kliničkim izolatima iz različitih europskih zemalja pokazuju da omjer otpornosti bakterije *E. coli* na apramicin iznosi do 12%.

Iako se smatralo da su sojevi bakterije *Salmonella* općenito osjetljivi na apramicin ($MIK \leq 16$ µg/ml), potrebno je napomenuti da bi apramicinom trebalo liječiti samo epidemije prouzročene bakterijom *Salmonella* s kliničkim znakovima (prouzročene bakterijom *Salmonella* Dublin u slučaju teladi). Dodatni podatci pruženi od 2014. pokazuju da je bakterija *Salmonella* Dublin uglavnom osjetljiva na apramicin (96,5% izolata osjetljivo je na sve antimikrobne lijekove s popisa, uključujući apramicin).

U Grčkoj, Italiji, Španjolskoj i Ujedinjenoj Kraljevini provedeno je sedam ispitivanja u obliku slijepih studija. Tim je ispitivanjima bila obuhvaćena muška telad u dobi od otprilike jednog tjedna prirodno zaražena bakterijom *E. coli* i/ili bakterijom *Salmonella* spp. Apramicin se primjenjivao u dozama od 0 mg, 20 mg i 40 mg djelovanja apramicina po kg tm jedanput dnevno u razdoblju od 5 uzastopnih dana. Sva telad podvrgnuta je cjelovitom dnevnom kliničkom ispitivanju barem tijekom prvog tjedna svakog ispitivanja. Apramicin koji se primjenjivao oralnim putem u teladi jedanput dnevno u razdoblju od pet dana u dozi od 20 mg apramicina/kg tm ili 40 mg apramicina/kg tm pokazao se djelotvornim u smanjenju smrtnosti. Preživjela telad u neliječenoj kontrolnoj skupini nije dobila na težini u razdoblju od 12 dana, dok je u preživjelih životinja u liječenim skupinama došlo do znatnog porasta prosječnog dnevnog povećanja težine. Ukupni klinički rezultat brže se poboljšavao u skupini s dozom od 40 mg apramicina/kg tm nego u skupini s dozom od 20 mg apramicina/kg tm, u kojoj se taj rezultat poboljšavao brže nego u skupini s dozom od 0 mg apramicina/kg tm. Sve bakterije izolirane iz liječenih i neliječenih životinja bile su osjetljive na 16 µg/ml ili manje apramicina. Pokazalo se da je oralna primjena apramicina pri dozi

od 20 mg/kg tm ili od 40 mg/kg tm tijekom pet uzastopnih dana djelotvorna u liječenju kolibaciloze i salmoneloze u mlade teladi u terenskim uvjetima.

U pogledu bakterije *Salmonella* proveden je niz od 27 dodatnih pokusa na teladi, 15 terapijskih i 12 profilaktičkih. Tim je ispitivanjima bila obuhvaćena telad u dobi od jednog do tri dana na kojoj su provedeni pokusi s bakterijom *Salmonella* Dublin ili s bakterijom *Salmonella typhimurium*, najčešćim serovarima bakterije *Salmonella* spp. u goveda. Primijenjena doza apramicin baze ili apramicin sulfata iznosila je 0, 5,5, 11, 22 i/ili 44 mg/kg tm/dan tijekom 5 ili 10 uzastopnih dana. Smrtnost je bila glavni kriterij djelotvornosti. Rezultati tih ispitivanja pokazali su da apramicin sulfat i apramicin baza imaju jednako djelovanje u liječenju i prevenciji pokusne salmoneloze u teladi. Ishod liječenja pokazao je gotovo linearan odnos doze i odgovora u postotku preživljavanja za doze apramicina do 22 mg/kg tm. Dokazano je da je primjena od 22 do 44 mg apramicina po kg tm tijekom 5 – 10 uzastopnih dana djelotvorna terapija protiv pokusne salmoneloze u teladi.

CVMP je smatrao da bi se primjenom antimikrobnih lijekova za bakteriju *Salmonella* povećao pritisak u pogledu odabira i potencijalno poticalo širenje antimikrobne otpornosti. Čak bi i serovari prilagođeni domaćinu (kao što je bakterija *Salmonella* Dublin) mogli prouzročiti bolest u ljudi (Evangelopoulou i dr., 2014.²; Singh, 2013.³) i stoga bi u pogledu primjene antimikrobnih lijekova u životinja namijenjenih za proizvodnju hrane trebalo razmotriti zoonotsku ulogu bakterije *Salmonella* te posljedice za javno zdravlje (EFSA i ECDC, 2016.⁴). Iako je potvrđeno da je bakterija *Salmonella* Dublin rijedak uzrok salmoneloze u ljudi, infekcija može biti ozbiljna.

Međutim, u najnovijim publikacijama u području znanstvene literature navodi se da je ta bolest prisutna u goveda u Europi, npr. u Irskoj (O'Leary, 2014.⁵) i Ujedinjenoj Kraljevini (Henderson i Mason, 2017.⁶). Apramicin se pokazao djelotvornim u liječenju infekcija bakterijom *Salmonella* u teladi, pri čemu se njegovom primjenom smanjila smrtnost i stoga se primjena apramicina može opravdati na osnovi dobrobiti životinja. Osim toga, primjena apramicina smatrala se poželjnom u odnosu na potencijalnu uporabu antimikrobnih lijekova od ključne važnosti, kao što su fluorokinoloni. Stoga je CVMP smatrao opravdanim zadržati indikaciju za bakteriju *Salmonella* Dublin za Girolan. U tom se pogledu smatralo da je u odjeljak 4.5. sažetka opisa svojstava VMP-a „Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama” potrebno dodati sljedeću rečenicu: „Ako je na stočarskom gospodarstvu dijagnosticirana infekcija bakterijom *Salmonella* Dublin, potrebno je razmotriti kontrolne mjere, uključujući stalno praćenje stanja bolesti, cijepljenje, biološku sigurnost i kontrole kretanja. Potrebno je pridržavati se nacionalnih kontrolnih programa ako postoje.”

Dogovorena usklađena doza za obje indikacije bila je 40 000 IU apramicina po kg tm dnevno (što odgovara količini od 72 mg proizvoda/kg tm) tijekom 5 uzastopnih dana.

U pogledu razdoblja karencije, samo se jedna od dostavljenih studija o izlučivanju rezidua smatrala prikladnom za statističku analizu. Doze, put i učestalost primjene jednaki su dozama, putu i učestalosti predloženima u informacijama o VMP-u. Na osnovi te studije, za meso i iznutrice teladi utvrđeno je razdoblje karencije od 28 dana, što je potkrijepljeno drugim dostavljenim navodima.

Pilići

Primjena u pilića odobrena je u Irskoj, Italiji, Nizozemskoj, Portugalu, Španjolskoj i Ujedinjenoj Kraljevini. Predložena indikacija bila je „liječenje kolibaciloze prouzročene bakterijom *Escherichia*

² Evangelopoulou *et al.* 2014. 'Pork Meat as a Potential Source of *Salmonella enterica* subsp. *arizonae* Infection in Humans' J. Clin. Microbiol., vol. 52 no. 3 741-744

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

⁴ EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2016. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. EFSA Journal 2016;14(12):4634, 231 pp. doi: [10.2903/j.efsa.2016.4634](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634)

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

⁶ Henderson, K. and Mason, C. 2017. 'Diagnosis and control of *Salmonella* Dublin in dairy herds' In Practice 39:158-168.⁷ Agbaje, M. *et al.*, 2010. 'Observation on the occurrence and transmission pattern of *Salmonella* gallinarum in commercial poultry farms in Ogun State, South Western Nigeria.' Afr. J. Microbiol. Res. Vol. 4(9), pp. 796-800

coli, a ne zoonotskom bakterijom *Salmonella* (*Salmonella* Pullorum i *Salmonella* Gallinarum) osjetljivom na apramicin". Kako bi potkrijepio tu indicaciju, nositelj odobrenja dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

U raznim europskim programima praćenja ustanovljeno je da je izolat bakterije *E. coli* iz pilića bio osjetljiv na apramicin. MIK_{90} iznosio je 8 µg/ml ili manje. CVMP je napomenuo da podatci o kliničkim izolatima iz različitih europskih zemalja pokazuju da je omjer otpornosti bakterije *E. coli* na apramicin manji od 10%.

Nositelj odobrenja dostavio je podatke o 12 terenskih ispitivanja kako bi potkrijepio tvrdnje o djelotvornosti za indicaciju protiv bakterije *E. coli*. Ta su ispitivanja provedena u Grčkoj, Italiji i Jordanu te su obuhvaćala tovne piliće s komercijalnih farmi u dobi od 27 – 29 dana s prirodnom infekcijom bakterijom *E. coli*. U svim ispitivanjima životinje su pregledane radi potvrđivanja dijagnoze prije početka liječenja. Kad god je bilo moguće, provedena su ispitivanja osjetljivosti i serotipizacija bakterijskih izolata. Dobiveni rezultati pokazuju statistički značajnu razliku u pogledu smrtnosti između svih skupina liječenih apramicinom i kontrolnih neliječenih skupina. S obzirom na stopu smrtnosti jasno je uočen odnos doze i odgovora.

U tom je pogledu potrebno napomenuti da je kolibaciloza u pilića u biti sustavna infekcija koja zahvaća razne organe i čiji je glavni put ulaza dišni sustav. Iako se dišni put smatra značajnim načinom ulaska, od antimikrobnih lijekova očekuje se da djeluju na mjestu infekcije. U tom je pogledu potrebno uzeti u obzir činjenicu da je djelotvornost proizvoda potkrijepljena raznim studijama u okviru kojih se VMP primjenjivao za liječenje, a ne za prevenciju. U tim su studijama životinje pregledane radi potvrđivanja dijagnoze prije početka liječenja, bakteriološki i s obzirom na lezije u različitim organima. Liječenjem je smanjenja stopa smrtnosti, a u truplima nije bilo lezija. Zaključno, dostavljena dokumentacija ide u prilog terapijskoj primjeni Girolana za kolibacilozu u pilića.

U pogledu indicacije za bakteriju *Salmonella* dostavljeni su najnoviji podatci koji pokazuju dobru osjetljivost na apramicin za bakteriju *Salmonella* spp. Međutim, jedini konkretni podatci za bakteriju *Salmonella* Gallinarum bili su iz Nigerije (Agbaje i dr., 2010.⁷) i Koreje (Kang i dr., 2010.⁸), dok bi epidemiološka situacija u Europi mogla biti drugačija. Za bakteriju *Salmonella* Pullorum nisu dostavljeni nikakvi podatci. Noviji podatci o osjetljivosti izolata bakterija *Salmonella* Gallinarum i *Salmonella* Pullorum dobiveni na osnovi kliničkih slučajeva u Europi nisu bili dostupni jer slučajevi salmoneloze prouzročene tim serovarima nisu utvrđeni u Europi od 2007.

Nositelj odobrenja dostavio je jedno terensko ispitivanje kojim su bili obuhvaćeni pilići umjetno zaraženi bakterijom *Salmonella* Pullorum. Cilj je bio ocijeniti djelotvornost apramicin sulfata primijenjenog u vodi za piće tijekom pet uzastopnih dana pri dozama od 75, 150 i 225 mg/litra kao terapije za te infekcije. Iz studije bi se moglo zaključiti da bi se infekcije bakterijom *Salmonella* Pullorum mogle kontrolirati apramicinom. Međutim, za bakteriju *Salmonella* Gallinarum nisu predloženi nikakvi podatci te se u tom pogledu ona više nije razmatrala za tu indicaciju.

Bakterija *Salmonella* jedan je od najčešćih mikroorganizama koji uzrokuju epidemije i slučajeve zoonoza koje se prenose hranom u ljudi u Europi (EFSA i ECDC, 2016.⁴). Europski kontrolni programi za bakteriju *Salmonella* u peradi u Europi usmjereni su na bakterije *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow i *Salmonella* Infantis, pet najčešćih serovara u pogledu salmoneloze u ljudi (Uredba (EU) br. 2160/2003⁹). U nacionalnim

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](#)

kontrolnim programima za perad uspostavljenima u Europi tih ju pet serovara kolokvijalno poznato kao zoonotski. U skladu s Uredbom (EZ) br. 1177/2006¹⁰, antimikrobni lijekovi ne bi se trebali upotrebljavati u okviru nacionalnih programa kontrole za bakteriju *Salmonella* zbog rizika za javno zdravlje povezanih s razvojem, selekcijom i širenjem otpornosti. Međutim, izbijanje bolesti prouzročene bakterijom *Salmonella Pullorum* smatra se iznimnom okolnošću i zahtijevalo bi liječenje (ili klanje) klinički zahvaćenih jata. To se navodi u Uredbi (EZ) br. 2160/2003⁹ i temelji se na mišljenju EFSA-e (2004.)¹¹.

Međutim, u istom dokumentu EFSA-e navodi se i sljedeće:

- Svaka primjena antimikrobnih lijekova u peradi povećat će rizik od pojave i širenja otpornosti na zoonotske bakterije kao što je *Salmonella* spp.
- Općenito govoreći, uzimajući u obzir sigurnost hrane/javno zdravlje, malo je opravdanja za primjenu antimikrobnih lijekova za kontrolu bakterije *Salmonella* spp. u peradi. Pri svakoj primjeni u iznimnim okolnostima s obzirom na zdravlje i dobrobiti životinja potrebno je imati u vidu posljedice za javno zdravlje.
- Primjena antimikrobnih lijekova nikada nije u cijelosti djelotvorna za kontrolu bakterije *Salmonella* spp. jer iz zaraženog jata nije moguće ukloniti sve organizme.
- Kada se antimikrobni lijekovi primjenjuju u rasplodnih jata ili u njihovih izravnih potomaka, postoji rizik da bi se svaka otporna odabrana bakterija mogla proširiti na više jata kontaminacijom jaja za nasad i mjesta za izlijeganje.
- U slučaju jata za proizvodnju mesa nisu utvrđene nikakve posebne prednosti primjene antimikrobnih lijekova. Antimikrobno liječenje ptica za proizvodnju mesa povećava rizik od kontaminacije trupla otpornim bakterijama *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp. te otpornim nametničkim bakterijama, što ujedno može prenijeti gene za otpornost na druge bakterije.
- Ako je antimikrobna otpornost već prisutna ili stečena ili ako se razvije, primjenom antimikrobnih lijekova u liječenju klinički zaraženih jata radi prevencije infekcije bakterijom *Salmonella* ili u liječenju zaraženih jata bez kliničkih znakova povećat će se selekcija i širenje otpornih sojeva bakterija u okviru proizvodne piramide.

Štoviše, u članku 46. Uredbe (EU) br. 2016/429 („Zakon o zdravlju životinja”)¹², kojom se utvrđuju pravila za prevenciju i kontrolu bolesti životinja koje su prenosive na životinje ili ljude, navodi se da države članice mogu poduzeti mjere u pogledu primjene veterinarsko-medicinskih proizvoda za bolesti s popisa kako bi se zajamčila najdjelotvornija prevencija ili kontrola tih bolesti, pod uvjetom da su takve mjere primjerene ili potrebne. Te mjere mogu obuhvaćati, na primjer, zabranu i ograničenja primjene veterinarsko-medicinskih proizvoda. Zoonotska bakterija *Salmonella* uvrštena je u tu Uredbu. Nadalje, Europska komisija u tom pogledu donosi delegirane akte u skladu s člankom 264. radi izmjene tog popisa. Bolest se uvrštava na popis ako je procijenjena u skladu s člankom 7. U tom je pogledu u nedavnom znanstvenom mišljenju EFSA-e (lipanj 2017.)¹³ infekcija bakterijom *Salmonella* u peradi (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* i *Salmonella arizonae*) procijenjena u skladu s kriterijima iz Zakona o zdravlju životinja. Na osnovi provedene procjene može se smatrati da bakterija *Salmonella* ispunjava uvjete za uvrštenje na popis u svrhu

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

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

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

¹³ EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), 2017. Scientific Opinion on the assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): Salmonella infection in poultry with serotypes of animal health relevance (*S. Pullorum*, *S. Gallinarum* and *S. arizonae*). EFSA Journal 2017;15(8):4954, 50 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4954> ¹⁴ World Health Organization (2017). Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – [link](#)

intervencija Unije kako je utvrđeno u članku 5. stavku 3. Zakona o zdravlju životinja. Glavne vrste životinja koje je potrebno uvrstiti na popis jesu sve vrste domaće peradi i divlje vrste uglavnom iz redova gušćarica (Anseriformes) i kokoški (Galliformes). U izvješću se navodi da se u razvijenim zemljama antimikrobni lijekovi rijetko upotrebljavaju u komercijalnih jata za liječenje bakterija *Salmonella Pullorum* i *Salmonella Gallinarum* jer one ne otklanjaju infekciju iz jata te da se umjesto njih primjenjuju druge kontrolne mjere kao što su biološka sigurnost visoke razine, ograničenja kretanja i depopulacija.

Stoga je CVMP zaključio da se indikacija za liječenje bakterije *Salmonella* u peradi ne može opravdati te da je treba izbrisati iz informacija o VMP-u Girolan.

U pogledu razdoblja karencije za meso i iznutrice pilića, nositelj odobrenja predstavio je velik broj studija o izlučivanju rezidua. Sve studije provedene su uz primjenu maksimalne doze predložene u informacijama o VMP-u. Uzimajući u obzir dostupne informacije, predloženo razdoblje karencije od „nula dana” za meso i iznutrice pilića smatralo se prihvatljivim.

Kunići

Primjena na kunićima prethodno je odobrena u Francuskoj, Italiji i Španjolskoj. Kako bi potkrijepio predloženu indikaciju „liječenje i metafilaksa bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin”, nositelj odobrenja dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

Ograničeni podatci o MIK-u pokazuju da MIK₉₀ za apramicin iznosi 3,5 µg/ml za izolate bakterije *E. coli* koja potječe od kunića, uz udio od <20% otpornih sojeva.

Dostavljeno je glavno kliničko terensko ispitivanje koje je nedavno provedeno. Studija je provedena u skladu s načelima dobre kliničke prakse. U tom slijepom, randomiziranom ispitivanju Girolan, koji je primjenjivan uz dnevnu dozu od 20 000 IU apramicina po kg tm (što odgovara količini od 36 mg proizvoda/kg tm) tijekom 5 uzastopnih dana, uspoređen je s referentnim proizvodom koji sadržava kolistin u dozi od 100 000 IU kolistina/kg tm/dan, što je predstavljalo kontrolnu skupinu. Prisutnost bakterije *E. coli* dokazana je na osnovi prethodnih bakterioloških ili kliničkih rezultata te je potvrđena u uzorcima uzetim iz kunića koji su žrtvovani ili pronađeni mrtvi nakon uključivanja u ispitivanje. Razdoblje liječenja započelo je dva tjedna nakon odbijanja, kada su jasno utvrđeni znakovi kolibaciloze. Nakon početka liječenja, na sličan se način povećala stopa kumulativne smrtnosti, pri čemu u skupini koja je primala apramicin nije bilo inferiornih rezultata u odnosu na skupinu koja je primala kolistin. Stoga je CVMP zaključio da je predložena indikacija opravdana.

U pogledu razdoblja karencije, podatci o izlučivanju rezidua pokazali su da se apramicin uglavnom ne apsorbira dobro iz crijeva nakon oralne primjene pri doziranju predloženom u informacijama o VMP-u. Stoga se predloženo razdoblje karencije od „nula dana” za meso i iznutrice kunića smatralo prihvatljivim.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Ova procjena koristi i rizika provedena je u kontekstu članka 34. Direktive 2001/82/EZ koja u sadašnjem postupku ima svrhu postići usklađenost uvjeta odobrenja za VMP Girolan unutar EU-a. Upućivanje rezultira potpunom usklađenošću informacija o VMP-u. Ova procjena usredotočena je na pitanja usklađivanja koja mogu promijeniti omjer koristi i rizika.

Girolan je prašak koji se upotrebljava u vodi za piće/mlijeku i koji sadržava djelatnu tvar apramicin sulfat. Apramicin je aminociklitolni antibiotik širokog spektra koji se dobiva iz soja bakterije

Streptomyces tenebrarius. Apramicin je baktericidan pri minimalnim inhibitornim koncentracijama i djelotvoran je protiv gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija i nekih sojeva mikoplazme.

Procjena koristi

Na temelju dostavljenih podataka moguće je potkrijepiti sljedeće indikacije za Girolan i pridružena imena:

Svinje (odbijena prasad):

Liječenje bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Predpreživačka telad:

Liječenje bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin i kliničkih epidemija zbog bakterije *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) osjetljive na apramicin.

Pilići:

Liječenje kolibaciloze prouzročene bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Kunići:

Liječenje i metafilaksa bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Svinje (odbijena prasad)

Kako bi potkrijepio indikaciju za liječenje bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *E. coli*, nositelj odobrenja dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

Dokazano je da MIC_{90} europskih izolata bakterije *E. coli* za apramicin iznosi 16 µg/ml, uz graničnu vrijednost od ≥ 32 µg/ml za sojeve divljeg tipa. Dostavljeni podatci pokazali su i da se otpornost na apramicin među izolatima bakterije *E. coli* koji potječu od svinja povećava te je stoga u indikaciju dodan tekst „osjetljiva na apramicin”.

Dostavljenim kliničkim podacima dokazano je da je Girolan djelotvoran u liječenju bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *E. coli* kada se primjenjivao na dnevnoj osnovi pri dozi od 12 500 IU apramicina po kg tm (što odgovara količini od 22,5 mg proizvoda/kg tm) tijekom sedam uzastopnih dana.

Predpreživačka telad

Kako bi potkrijepio indikaciju za liječenje bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *E. coli* i kliničkih epidemija zbog bakterije *Salmonella* Dublin, nositelj odobrenja dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

Dokazano je da MIC_{90} europskih izolata bakterije *E. coli* za apramicin iznosi 16 µg/ml, uz graničnu vrijednost od ≥ 32 µg/ml za sojeve divljeg tipa. Dostavljeni podatci pokazali su i da otpornost na apramicin nije vrlo česta među izolatima bakterije *E. coli* koja potječe od goveda. Općenito se smatra da su sojevi bakterije *Salmonella* osjetljivi na apramicin ($MIC \leq 16$ µg/ml), a za <5% sojeva bakterije *Salmonella* Dublin pokazalo se da su otporni na apramicin.

Pruženi klinički podatci dokazuju da se Girolan pokazao djelotvornim u liječenju bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *E. coli* i kliničkih epidemija zbog bakterije *Salmonella* Dublin kada se primjenjivao na dnevnoj osnovi pri dozi od 40 000 IU apramicina po kilogramu tjelesne mase (što odgovara količini od 72 mg proizvoda/kg tm) tijekom pet uzastopnih dana.

Pilići

Kako bi potkrijepio indicaciju za liječenje kolibaciloze, nositelj odobrenja dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

Dokazano je da MIC₉₀ europskih izolata bakterije *E. coli* za apramicin iznosi 8 µg/ml ili manje i da je omjer otpornosti bakterije *E. coli* iz pilića na apramicin manji od 10%.

Dostavljenim kliničkim podacima dokazano je da je Girolan djelotvoran u liječenju kolibaciloze kada se primjenjivao na dnevnoj osnovi pri dozi od 80 000 IU apramicina po kilogramu tjelesne mase (što odgovara količini od 144 mg proizvoda/kg tm) tijekom pet uzastopnih dana.

U pogledu primjene VMP-a Girolan protiv bakterije *Salmonella* smatralo se, u skladu s Uredbom (EZ) br. 1177/2006¹⁰, da se antimikrobni lijekovi ne bi trebali primjenjivati za kontrolu i liječenje bakterije *Salmonella* u peradi, osim u iznimnim okolnostima. Štoviše, u Uredbi (EU) br. 2016/429 („Zakon o zdravlju životinja”)¹² navodi se da države članice mogu poduzeti mjere u pogledu primjene veterinarsko-medicinskih proizvoda za bolesti s popisa radi jamčenja najdjelotvornije prevencije ili kontrole tih bolesti. Nadalje, Europska komisija donosi delegirane akte radi izmjene tog popisa. Bolest se uvrštava na popis ako je procijenjena u skladu s člankom 7. U tom je pogledu u znanstvenom mišljenju EFSA-e (2017.)¹³ infekcija bakterijom *Salmonella* u peradi (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* i *Salmonella arizonae*) procijenjena u skladu s kriterijima iz Zakona o zdravlju životinja. Na osnovi provedene procjene može se smatrati da bakterija *Salmonella* ispunjava uvjete za uvrštavanje na popis u svrhu intervencija Unije kako je utvrđeno u članku 5. stavku 3. Zakona o zdravlju životinja. Glavne vrste životinja koje je potrebno uvrstiti na popis jesu sve vrste domaće peradi i divlje vrste uglavnom iz redova gušcarica (Anseriformes) i kokoški (Galliformes). U izvješću se navodi da se u razvijenim zemljama antimikrobni lijekovi rijetko upotrebljavaju za liječenje bakterija *Salmonella Pullorum* i *Salmonella Gallinarum* u komercijalnih jata jer ne otklanjaju infekciju iz jata te da se umjesto njih primjenjuju druge kontrolne mjere kao što su biološka sigurnost visoke razine, ograničenja kretanja i depopulacija. Stoga je ta indicacija uklonjena.

Kunići

Kako bi potkrijepio indicaciju za liječenje i metafilaksu bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *E. coli*, nositelj odobrenja dostavio je *in vitro* podatke o osjetljivosti i kliničke podatke, uključujući terenske studije.

Ograničeni podatci o MIC-u pokazuju da MIC₉₀ za apramicin iznosi 3,5 µg/ml za izolate bakterije *E. coli* koja potječe od kunića, uz omjer od <20% otpornih sojeva.

Dostavljenim kliničkim podacima dokazano je da je Girolan djelotvoran u liječenju i metafilaksi bakterijskog enteritisa prouzročenog bakterijom *E. coli* kada se primjenjuje u dozi od 20 000 IU apramicina po kilogramu tjelesne mase (što odgovara iznosu od 36 mg proizvoda/kg tm) svakodnevno tijekom pet uzastopnih dana.

Procjena rizika

U pogledu kvalitete, na temelju dostavljenog skupa povijesnih podataka utvrđena je ciljana jačina medicinskog proizvoda koja iznosi 552 000 IU/g apramicin sulfata. Iz informacija o VMP-u uklonjena su sva upućivanja na „g djelovanja apramicina” ili uređaje za mjerenje. Osim toga, rok valjanosti skraćen je na 18 mjeseci.

Budući da režimi doziranja koje je CVMP predložio nisu povećani, a indicacije nisu proširene u odnosu na indicacije odobrene u većini sažetaka opisa svojstava VMP-a, procjena sigurnosti ciljanih vrsta životinja i sigurnosti potrošača nije upućivala na nova sigurnosna pitanja. Usklađena upozorenja i mjere opreza predloženi u informacijama o VMP-u smatrali su se odgovarajućim jamstvom sigurnosti korisnika VMP-a.

Na raspolaganje je stavljeno nekoliko ispitivanja o izlučivanju rezidua za različite ciljane vrste, koja su bila varijabilna u pogledu pouzdanosti podataka, dizajna studije i izvješćivanja o njoj te stoga i u pogledu rezultata. Usklađivanje razdoblja karencije temeljilo se na bolje provedenim i najpouzdanijim studijama.

Mogući rizik za okoliš nije se smatrao dijelom ovog postupka upućivanja. Međutim, kako režimi doziranja i indikacije nisu prošireni, izloženost okoliša djelatnoj tvari nije povećana.

Rizici povezani s primjenom Girolana jesu oni koji se općenito pripisuju antimikrobnim lijekovima koji se primjenjuju u životinja namijenjenih za proizvodnju hrane, tj. razvoj antimikrobne otpornosti u ciljanoj bakteriji, širenje otporne bakterije / faktora otpornosti itd.

Iako ti rizici nisu bili nedvosmisleno procijenjeni, postoji stvarna mogućnost utjecaja na ljudsko zdravlje zbog unakrsne otpornosti na gantamicin i druge tvari iz skupine aminoglikozida. Ljudske i životinjske bakterije imaju iste determinante otpornosti. Otpornost može biti izravan razlog za zabrinutost kada utječe na zoonotske patogene kao što su bakterije *Campylobacter* i *Enterococcus*, a može se horizontalno prenijeti na ljudske patogene putem mobilnih genetskih elemenata. Aminoglikozidi su na uvršteni na popis Svjetske zdravstvene organizacije (2017.)¹⁴ kao lijekovi od ključne važnosti za liječenje određenih zoonotskih infekcija u ljudi (kao što su infekcije prouzročene bakterijom *Enterococcus*).

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Potencijalni rizik od razvoja otpornosti, koji može utjecati na djelotvornost lijeka te ukupno zdravlje životinja i ljudi, ograničen je:

- ograničavanjem indikacija na one koje su odgovarajuće potkrijepljene podacima o djelotvornosti;
- usklađivanjem informacija o VMP-u Girolan koje sadržavaju podatke koji su potrebni kako bi se zajamčila njegova sigurna i učinkovita primjena.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Girolan, i njegovo pridruženo ime Apralan, pokazao se djelotvornim u prethodno navedenim indikacijama u svinja (odbijena prasada), predpreživačke teladi, pilića (tovnih) i kunića.

Rizici za korisnike smatraju se malim, a u informacije o VMP-u uvrštene su odgovarajuće informacije kako bi se zajamčila sigurnost primjene za korisnike.

Određena su zadovoljavajuća razdoblja karencije kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Nakon razmatranja razloga za postupak upućivanja i podataka koje je dostavio nositelj odobrenja, CVMP je zaključio da omjer koristi i rizika ostaje pozitivan uz predložene promjene informacija o VMP-u.

4. Postupak ponovne procjene

Nakon što je CVMP 5. listopada 2017. donio mišljenje o ovom postupku upućivanja, nositelji odobrenja zatražili su ponovnu procjenu mišljenja CVMP-a.

Razlozi nositelja odobrenja za ponovnu procjenu podneseni su 18. prosinca 2017.

Ponovna procjena odnosila se na rok valjanosti proizvoda prije prvog otvaranja koji je skraćen s 3 godine na 18 mjeseci. U detaljnom obrazloženju za ponovnu procjenu nositelj odobrenja zahtijevao je rok valjanosti od 24 mjeseca na temelju podataka o stabilnosti dostavljenih tijekom postupka upućivanja.

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

Podatci za 36 mjeseci predstavljeni su za tri serije završnog proizvoda pakiranog u završne spremnike (boce, vreće i vrećice u dvjema veličinama). Stoga dostavljeni podatci obuhvaćaju dovoljan broj serija u svakoj od vrsta spremnika za ukupno trajanje predloženog roka valjanosti. Nisu sve ispitne vremenske točke za te serije usklađene s trenutačnim smjernicama, no u svim su slučajevima dostavljeni podatci za barem 5 vremenskih točaka tijekom trajanja studije o stabilnosti i stoga je moguće pratiti kretanje podataka. Rezultati ispitivanja prikazani su kao postotak ciljane vrijednosti od 552 000 IU/g. Rezultati pokazuju da je završni proizvod stabilan tijekom 36 mjeseci, bez znatnih promjena u sadržaju djelatne tvari. To je ujedno potkrijepljeno statističkom analizom koju je dostavio nositelj odobrenja, koja pokazuje da s vremenom ne dolazi do promjene u ispitivanju. Međutim, za te studije o stabilnosti nisu dostavljeni podatci o uvjetima čuvanja i stoga nije jasno jesu li one provedene pri 25 °C / 60% RH u skladu sa zahtjevima iz dokumenta „Smjernice o ispitivanju stabilnosti postojećih djelatnih tvari i povezanih završnih proizvoda (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)”¹⁵. U odjeljku 6.4. usuglašenog sažetka opisa svojstava za VMP navodi se da za taj proizvod nisu potrebne nikakve posebne mjere u pogledu čuvanja. To nepostojanje mjera opreza u pogledu čuvanja VMP-a temelji se na povijesnim podacima te je već bilo dopušteno u pojedinim državama članicama prije postupka upućivanja. Tijekom postupka upućivanja nisu dostavljeni pospješeni podatci. Iako nije jasno jesu li podatci o stabilnosti izrađeni u kontroliranim uvjetima, a s obzirom na to da ne postoji znatna promjena sadržaja djelatne tvari i da je proizvod, povijesno gledano, imao rok valjanosti od 3 godine, podatci se smatraju prikladnima kako bi se potkrijepio rok valjanosti od 2 godine za završni proizvod, kako je predložio nositelj odobrenja.

Ukupni zaključci CVMP-a nakon ponovne procjene

Nakon preispitivanja relevantnih informacija dostavljenih tijekom postupka prvotne procjene i iznesenih detaljnih obrazloženja za ponovnu procjenu koje je iznio nositelj odobrenja, Odbor je zaključio da je prethodno mišljenje CVMP-a potrebno revidirati kako slijedi:

Dio 6.3. Sažetka opisa svojstava VMP-a

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kada je zapakiran za prodaju: 2 godine.
Rok valjanosti poslije razrjeđenja u vodi za piće / mliječnoj zamjeni prema uputama: 24 sata.
Za jednu dozu (vrećice):
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: odmah upotrijebiti.
Za više doza (boca i vreća):
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i uputa o VMP-u

Budući da:

- CVMP je zaključio da se postupak upućivanja odnosi na usklađivanje sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i upute o VMP-u;
- CVMP je proučio sažetak opisa svojstava VMP-a, označivanje i uputu o VMP-u koje predlaže nositelj odobrenja te je razmotrio sve dostavljene podatke;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za Girolan i pridruženo ime Apralan kako je navedeno u Prilogu I., za koji su sažetak opisa svojstava VMP-a, označivanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

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

Dodatak III

Sažetak opisa svojstva, označavanje i uputa o VMP

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

(Izmišljeni naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda)

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku za svinje, telad, kokoši i kuniće.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g sadržava:

Djelatnu tvar:

apramicin552 000 IU* (u obliku apramicin-sulfata).

* IU – međunarodne jedinice

Pomoćne tvari:

Nema.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku.

Granulirani prašak svijetle do srednje smeđe boje.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Svinje (odbijena prasad), predpreživačka telad, kokoši (tovni pilići) i kunići.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Svinje (odbijena prasad):

Liječenje bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Predpreživačka telad:

Liječenje bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* i kliničke epidemije uzrokovane bakterijom *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) osjetljive na apramicin. Liječenje treba temeljiti na prethodnoj potvrdi postojanja serovara *Salmonella* ili barem na dostupnosti epidemioloških podataka koji potvrđuju prisutnost tog serovara.

Kokoši:

Liječenje kolibaciloze uzrokovane bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Kunići:

Liječenje i metafilaksa bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Prisutnost bolesti u stadu/skupini mora se utvrditi prije primjene proizvoda.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na apramicin.

Ne primjenjivati kod teladi s funkcionalnim buragom.

Ne primjenjivati kod životinja s oštećenjima bubrega.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nema.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) treba se temeljiti na ispitivanju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Kada je *Salmonella* Dublin dijagnosticirana na farmi, potrebno je razmotriti mjere kontrole koje uključuju kontinuirano praćenje stanja bolesti, cijepljenja i biosigurnosti, a u obzir bi trebalo uzeti i kontrolu kretanja. Nacionalne programe kontrole potrebno je slijediti tamo gdje je to moguće.

Primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda na način koji odstupa od uputa navedenih u sažetku opisa svojstava može povećati učestalost rezistencije bakterija na apramicin i smanjiti djelotvornost liječenja aminoglikozidima zbog mogućnosti križne rezistencije.

Službena, nacionalna i regionalna antimikrobna pravila potrebno je uzeti u obzir prilikom primjene VMP.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe preosjetljive na apramicin ili bilo koji drugi aminoglikozid trebaju izbjegavati kontakt s proizvodom.

Ovaj proizvod može izazvati iritaciju ili preosjetljivost u dodiru s kožom ili očima ili prilikom udisanja.

Izbjegavajte kontakt s očima, kožom i sluznicom te inhalaciju prašine tijekom pripremanja vode/mlijeka koji sadržavaju VMP.

Pribor za osobnu zaštitu, koji se sastoji od rukavica, maske, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće, potrebno je upotrebljavati pri rukovanju veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Operite ruke nakon uporabe.

U slučaju kontakta s očima zahvaćeno područje isperite većom količinom vode. U slučaju kontakta s kožom područje temeljito isperite sapunom i vodom. Ako se iritacija nastavi, potražite savjet liječnika.

U slučaju da se proizvod nehotice proguta, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju pojave simptoma nakon izlaganja, poput osipa na koži, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu. Oticanje lica, usana i očiju ili teško disanje ozbiljniji su simptomi te zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Nisu poznate.

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Svinje:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena kod svinja za vrijeme graviditeta i laktacije. Proizvod upotrebljavajte samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi i rizika.

Goveda:

Proizvod nije namijenjen za upotrebu tijekom graviditeta ili laktacije.

Kunići:

Oralne doze apramicina primijenjene između 6. i 18. dana graviditeta (uključujući doze niže od terapijskih doza) pokazale su fetotoksične učinke. Ne primjenjivati tijekom graviditeta.

Kokoši:

Ne upotrebljavajte kod nesilica ili unutar četiri tjedna prije početka razdoblja nesenja.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Aminoglikozidi mogu imati negativan utjecaj na funkciju bubrega. Primjena aminoglikozida kod životinja koje pate od oštećenja bubrega ili u kombinaciji s tvarima koje također utječu na funkciju bubrega može predstavljati rizik od trovanja.

Aminoglikozidi mogu izazvati neuromuskularnu blokadu, što je potrebno uzeti u obzir prilikom anesteziranja tretiranih životinja.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Put primjene:

Za primjenu u pitkoj vodi. Sustavi za piće trebaju biti čisti i bez hrđe kako bi se izbjeglo smanjenje aktivnosti.

U slučaju teladi, VMP se može primijeniti u mlijeku ili zamjenskom mlijeku.

Količine koje se primjenjuju:

Svinje:

Upotrijebite 12 500 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 22,5 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 7 uzastopnih dana.

Telad:

Upotrijebite 40 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 72 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

Kokoši:

Upotrijebite 80 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 144 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

Kunići:

Upotrijebite 20 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 36 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

Unos vode koja sadržava VMP ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi se postiglo točno doziranje, potrebno je prilagoditi koncentraciju VMP. Tjelesnu masu životinja treba odrediti što preciznije kako bi se osiguralo točno doziranje. Voda koja sadržava VMP životinji treba biti jedini izvor pića. Svježu otopinu VMP u pitkoj vodi treba pripremati svaka 24 sata. Otopine u mlijeku ili rekonstituiranom zamjenskom mlijeku potrebno je pripremiti neposredno prije upotrebe.

Životinje s akutnim ili teškim kliničkim stanjem, koje ne mogu piti, trebaju dobiti odgovarajuće parenteralno liječenje.

Točnu količinu proizvoda (mg) za primjenu u litri pitke vode ili mlijeku treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg VMP/kg tjelesne mase/dan)} \times \text{prosječna tjelesna masa (kg) životinja koje će biti liječene}}{\text{Prosječni dnevni unos vode (l/životinji)}} = \text{mg VMP/l pitke vode/mlijeka}$$

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Svinje: svinje su dobile dozu do devet puta višu od preporučene razine upotrebe u svojoj pitkoj vodi u razdoblju od 28 dana bez neželjene reakcije.

Telad: telad je primila apramicin u zamjenskom mlijeku svaki dan tijekom pet dana, u dozama do 120 mg/kg t.m. Nije bilo toksičnog učinka.

Kokoši: nije došlo do smrtnosti kada je kod kokoši primijenjena jednokratna oralna doza od 1000 mg/kg t.m. Kokoši su dobile dozu do pet puta višu od preporučene razine u razdoblju od 15 dana bez neželjene reakcije.

Moguća trovanja mogu se prepoznati po sljedećim simptomima: meki izmet, proljev, povraćanje (gubitak težine, anoreksija i slično), oštećenje bubrega i utjecaj na središnji živčani sustav (smanjena aktivnost, gubitak refleksa, grčevi itd.).
Ne davati doze veće od preporučenih.

4.11 Karencija(e)

Svinje:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Telad:

Meso i iznutrice: 28 dana.

Kokoši:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Nije odobrena primjena na nesilicama koje proizvode ili su namijenjene za proizvodnju jaja za ljudsku upotrebu. Nije dopuštena upotreba unutar prva četiri tjedna razdoblja nesenja.

Kunići:

Meso i iznutrice: 0 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: intestinalni antiinfektivi, antibiotici.
ATCvet kôd: QA07AA92.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Apramicin je baktericidni aminoglikozidni antibiotik širokog spektra čije djelovanje proizlazi iz vezanja na 30S podjedinicu ribosoma, sprječavajući sintezu proteina i narušavajući propusnost membrane bakterija. Apramicin je učinkovit protiv gram-negativnih bakterija (*Salmonella* i *Escherichia coli*).

Mehanizmi rezistencije: Različiti aminoglikozidni enzimi 3-N acetiltransferaze (AAC-3) povezani su s otpornošću na apramicin. Ti enzimi pružaju različitu križnu otpornost protiv drugih aminoglikozida. Neki sojevi *Salmonella Typhimurium* DT104, uz otpornost na beta-laktame, streptomycin, tetracikline i sulfonamide, nose i konjugativne plazmide koji daju rezistenciju na apramicin. Otpornost na apramicin može biti pod utjecajem koselekcije (otpornost na apramicin u istom je mobilnom genetskom elementu kao druge rezistentne determinante u organizmima *Enterobacteriaceae*) i križne rezistencije (npr. kod gentamicina).

Otpornost razvijena kromosomskom rezistencijom minimalna je kod većine aminoglikozida.

5.2 Farmakokinetički podaci

Oralna primjena apramicina namijenjena je za antimikrobnu aktivnost unutar crijeva; apramicin se slabo apsorbira, ali se apsorpcija može povećati kod mladih životinja i kod životinja s poremećajem u crijevnoj barijeri.

Apsorpcija:

Apsorpcija može biti visoka kod novorođenih životinja, ali se brzo smanjuje tijekom prvih tjedana života.

Telad. Vrhunac razine u serumu od 2,4 µg/ml, nalazi se približno 6 sati od oralne primjene 40 mg apramicina/kg t.m.

Distribucija, biotransformacija i izlučivanje:

Apramicin se uglavnom izlučuje putem izmeta, u aktivnom obliku, a samo se mala količina izlučuje putem urina.

Svinje: Vrlo se malo metabolizma apramicina zbiva u životinji.

Doziranje 10 kg svinja ¹⁴C apramicinom rezultiralo je s otprilike 83 % proizvoda dobivenog iz izmeta te 4 % iz urina, u obliku ¹⁴C apramicina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne smije se miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti poslije razrjeđenja u pitkoj vodi / zamjenskom mlijeku prema uputi: 24 sata.

Za jednu dozu (vrećica):

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: odmah upotrijebiti.

Za više doza (boca i vreća):

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Četveroslojne surlyn ionomer vrećice pod tlakom izrađene od polietilentetraftalata (PET)/polietilena/aluminijske folije i zatvorene taljenjem. Svaka vrećica sadržava 1 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 1,8 g proizvoda. Pakiraju se u kartonske kutije koje sadržavaju 50 vrećica.

Četveroslojne surlyn ionomer vrećice pod tlakom izrađene od polietilentetraftalata (PET)/polietilena/aluminijske folije i zatvorene taljenjem. Svaka vrećica sadržava 2 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 3,6 g proizvoda. Pakiraju se u kartonske kutije koje sadržavaju 50 vrećica.

Boca visoke gustoće izrađena od polietilena s polipropilenskim poklopcem na navoj. Svaka boca sadržava 50 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 91 g proizvoda.

Laminirana papirnata vreća s ravnim dnom i pod tlakom, zatvorena taljenjem i brtvljenjem. Svaka vreća sadržava 1000 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 1812 g proizvoda.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na nacionalnoj razini.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na nacionalnoj razini.

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Ispuniti na nacionalnoj razini.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ispuniti na nacionalnoj razini.

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Ispuniti na nacionalnoj razini.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**Kartonska kutija (vrećica)****1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

<Izmišljeni naziv>

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku za svinje, telad, kokoši i kuniće

Apramicin (sulfat)

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

1 g sadržava 552 000 IU apramicina (u obliku apramicin-sulfata)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku

4. VELIČINA PAKOVANJA

50 vrećica

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje, telad, kokoši, kunići

6. INDIKACIJA(E)

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Svinje:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Telad:

Meso i iznutrice: 28 dana.

Kokoši:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Nije odobrena primjena na nesilicama koje proizvode ili su namijenjene za proizvodnju jaja za ljudsku upotrebu. Nije dopuštena upotreba unutar prva četiri tjedna razdoblja nesenja.

Kunići:
Meso i iznutrice: 0 dana.

9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}
Jednom razrijeđen upotrijebiti unutar 24 sata.
Jednom otvoren odmah upotrijebiti.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, AKO JE PRIMJENJIVO

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE“

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na nacionalnoj razini.

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na nacionalnoj razini.

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot:

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKOVANJIMA**

Vrećica

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

<Izmišljeni naziv>

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku za svinje, telad, kokoši i kuniće

Apramicin (sulfat)

2. KOLIČINA DJELATNE(IH) TVARI

1 g sadržava 552 000 IU apramicina (u obliku apramicin-sulfata)

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU DOZA

1 x 10⁶ IU

2 x 10⁶ IU

4. PUT(EVI) PRIMJENE

Prije primjene pročitati upute za uporabu.

5. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Svinje:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Telad:

Meso i iznutrice: 28 dana.

Kokoši:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Nije odobrena primjena na nesilicama koje proizvode ili su namijenjene za proizvodnju jaja za ljudsku upotrebu. Nije dopuštena upotreba unutar prva četiri tjedna razdoblja nesenja.

Kunići:

Meso i iznutrice: 0 dana.

6. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Lot:

7. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}>

Jednom razrijeđen, upotrijebiti unutar 24 sata.

Jednom otvoren odmah upotrijebiti.

8. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“
--

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU -
KOMBINIRANA ETIKETA I UPUTA**

Boca (letak) i vreća (etiketa)

**1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I
NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE
SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet: *Ispuniti na nacionalnoj razini.*

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet: *Ispuniti na nacionalnoj razini.*

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

<Izmišljeni naziv>

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku za svinje, telad, kokoši i kuniće

Apramicin (sulfat)

**3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH
SASTOJAKA**

1 g sadržava 552 000 IU apramicina (u obliku apramicin-sulfata)

Granulirani prašak svijetle do srednje smeđe boje.

4. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku

5. VELIČINA PAKOVANJA

50 x 10⁶ IU (boca)

1000 x 10⁶ IU (vreća)

6. INDIKACIJE

Svinje (odbijena prasad):

Liječenje bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Predpreživačka telad:

Liječenje bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* i kliničke epidemije uzrokovane bakterijom *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) osjetljive na apramicin. Liječenje treba temeljiti na prethodnoj potvrdi postojanja serovara *Salmonella* ili barem na dostupnosti epidemioloških podataka koji potvrđuju prisutnost tog serovara.

Kokoši:

Liječenje kolibaciloze uzrokovane bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Kunići:

Liječenje i metafilaksa bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Prisutnost bolesti u stadu/skupini mora se utvrditi prije primjene proizvoda.

7. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na apramicin.

Ne primjenjivati kod teladi s funkcionalnim buragom.

Ne primjenjivati kod životinja s oštećenjima bubrega.

8. NUSPOJAVE

Nisu poznate.

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo da obavijestite svojeg veterinara.

9. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje (odbijena prasad), predpreživačka telad, kokoši (tovni pilići) i kunići.

10. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Put primjene:

Za primjenu u pitkoj vodi. Sustavi za piće trebaju biti čisti i bez hrđe kako bi se izbjeglo smanjenje aktivnosti.

U slučaju teladi, VMP se može primijeniti u mlijeku ili zamjenskom mlijeku.

Količine koje se primjenjuju:

Svinje:

Upotrijebite 12 500 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 22,5 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 7 uzastopnih dana.

Telad:

Upotrijebite 40 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 72 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

Kokoši:

Upotrijebite 80 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 144 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

Kunići:

Upotrijebite 20 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 36 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

11. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Unos vode koja sadržava VMP ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi se postiglo točno doziranje, potrebno je prilagoditi koncentraciju VMP. Tjelesnu masu životinja treba odrediti što preciznije kako bi se osiguralo točno doziranje. Voda koja sadržava VMP životinji treba biti jedini izvor pića. Svježu otopinu VMP u pitkoj vodi treba pripremati svaka 24 sata. Otopine u mlijeku ili rekonstituiranom zamjenskom mlijeku potrebno je pripremiti neposredno prije upotrebe.

Životinje s akutnim ili teškim kliničkim stanjem, koje ne mogu piti, trebaju dobiti odgovarajuće parenteralno liječenje.

Točnu količinu proizvoda (mg) za primjenu u litri pitke vode ili mlijeku treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg VMP/kg tjelesne mase/dan)} \times \text{prosječna tjelesna masa (kg) životinja koje će biti liječene}}{\text{Prosječni dnevni unos vode (l/životinji)}} = \text{mg VMP/l pitke vode/mlijeka}$$

12. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Svinje:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Telad:

Meso i iznutrice: 28 dana.

Kokoši:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Nije odobrena primjena na nesilicama koje proizvode ili su namijenjene za proizvodnju jaja za ljudsku upotrebu. Nije dopuštena upotreba unutar prva četiri tjedna razdoblja nesenja.

Kunići:

Meso i iznutrice: 0 dana.

13. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na kartonskoj kutiji nakon EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan tekućeg mjeseca.

14. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Upotreba veterinarsko-medicinskog lijeka treba se temeljiti na ispitivanju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Kada je *Salmonella* Dublin dijagnosticirana na farmi, potrebno je razmotriti mjere kontrole koje uključuju kontinuirano praćenje stanja bolesti, cijepljenja i biosigurnosti, a u obzir bi trebalo uzeti i kontrolu kretanja. Nacionalne programe kontrole potrebno je slijediti tamo gdje je to moguće.

Primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda na način koji odstupa od uputa navedenih u sažetku opisa svojstava može povećati učestalost rezistencije bakterija na apramicin i smanjiti djelotvornost liječenja aminoglikozidima zbog mogućnosti križne rezistencije.

Službena, nacionalna i regionalna antimikrobna pravila potrebno je uzeti u obzir prilikom primjene VMP.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Osobe preosjetljive na apramicin ili bilo koji drugi aminoglikozid trebaju izbjegavati kontakt s proizvodom.

Ovaj proizvod može izazvati iritaciju ili preosjetljivost u dodiru s kožom ili očima ili prilikom udisanja.

Izbjegavajte kontakt s očima, kožom i sluznicom te inhalaciju prašine tijekom pripremanja vode/mlijeka koji sadržavaju VMP.

Pribor za osobnu zaštitu, koji se sastoji od rukavica, maske, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće, potrebno je upotrebljavati pri rukovanju veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Operite ruke nakon uporabe.

U slučaju kontakta s očima zahvaćeno područje isperite većom količinom vode. U slučaju kontakta s kožom područje temeljito isperite sapunom i vodom. Ako se iritacija nastavi, potražite savjet liječnika.

U slučaju da se proizvod nehotice proguta, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju pojave simptoma nakon izlaganja, poput osipa na koži, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu. Oticanje lica, usana i očiju ili teško disanje ozbiljniji su simptomi te zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Graviditet i laktacija:

Svinje:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena kod svinja za vrijeme graviditeta i laktacije. Proizvod upotrebljavajte samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi i rizika.

Goveda:

Proizvod nije namijenjen za upotrebu tijekom graviditeta ili laktacije.

Kunići:

Oralne doze apramicina primijenjene između 6. i 18. dana graviditeta (uključujući doze niže od terapijskih doza) pokazale su fetotoksične učinke. Ne primjenjivati tijekom graviditeta.

Nesenje:

Kokoši:

Ne upotrebljavajte kod nesilica ili unutar četiri tjedna prije početka razdoblja nesenja.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Aminoglikozidi mogu imati negativan utjecaj na funkciju bubrega. Primjena aminoglikozida kod životinja koje pate od oštećenja bubrega ili u kombinaciji s tvarima koje također utječu na funkciju bubrega može predstavljati rizik od trovanja.

Aminoglikozidi mogu izazvati neuromuskularnu blokadu, što je potrebno uzeti u obzir prilikom anesteziranja tretiranih životinja.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Svinje: svinje su dobile dozu do devet puta višu od preporučene razine upotrebe u svojoj pitkoj vodi u razdoblju od 28 dana bez neželjene reakcije.

Telad: telad je primila apramicin u zamjenskom mlijeku svaki dan tijekom pet dana, u dozama do 120 mg/kg t.m. Nije bilo toksičnog učinka.

Kokoši: nije došlo do smrtnosti kada je kod kokoši primijenjena jednokratna oralna doza od 1000 mg/kg t.m. Kokoši su dobile dozu do pet puta višu od preporučene razine u razdoblju od 15 dana bez neželjene reakcije.

Moguća trovanja mogu se prepoznati po sljedećim simptomima: meki izmet, proljev, povraćanje (gubitak težine, anoreksija i slično), oštećenje bubrega i utjecaj na središnji živčani sustav (smanjena aktivnost, gubitak refleksa, grčevi itd.).

Ne davati doze veće od preporučenih.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne smije se miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

15. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Veterinarsko-medicinski proizvodi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad. Pitajte veterinara kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

16. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

<DD/MM/GGGG>

Ispuniti na nacionalnoj razini.

17. OSTALE INFORMACIJE

Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja:

Četveroslojne surlyn ionomer vrećice pod tlakom izrađene od polietilentetraftalata (PET)/polietilena/aluminijske folije i zatvorene taljenjem. Svaka vrećica sadržava 1 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 1,8 g proizvoda. Pakiraju se u kartonske kutije koje sadržavaju 50 vrećica.

Četveroslojne surlyn ionomer vrećice pod tlakom izrađene od polietilentetraftalata (PET)/polietilena/aluminijske folije i zatvorene taljenjem. Svaka vrećica sadržava 2 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 3,6 g proizvoda. Pakiraju se u kartonske kutije koje sadržavaju 50 vrećica.

Boca visoke gustoće izrađena od polietilena s polipropilenskim poklopcem na navoj. Svaka boca sadržava 50 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 91 g proizvoda.

Laminirana papirnata vreća s ravnim dnom i pod tlakom, zatvorena taljenjem i brtvljenjem. Svaka vreća sadržava 1000 x 10⁶ IU apramicin-sulfata i 1812 g proizvoda.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

18. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, AKO JE PRIMJENJIVO

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

19. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE“

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

20. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Jednom razrijeđen, upotrijebiti unutar 24 sata.

Jednom otvoren upotrijebiti unutar 28 dana.

21. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na nacionalnoj razini.

22. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot:

(vrećica)

UPUTA O VMP:

(Izmišljeni naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda)

Prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku za svinje, telad, kokoši i kuniće

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet: Ispuniti na nacionalnoj razini.

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet: Ispuniti na nacionalnoj razini.

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

<Izmišljeni naziv>

552 000 IU/g prašak za uporabu u pitkoj vodi / mlijeku za svinje, telad, kokoši i kuniće

Apramicin (sulfat)

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

1 g sadržava 552 000 IU apramicina (u obliku apramicin-sulfata).

Granulirani prašak svijetle do srednje smeđe boje.

4. INDIKACIJE

Svinje (odbijena prasad):

Liječenje bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Predpreživačka telad:

Liječenje bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* i kliničke epidemije uzrokovane bakterijom *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) osjetljive na apramicin. Liječenje treba temeljiti na prethodnoj potvrdi postojanja serovara *Salmonella* ili barem na dostupnosti epidemioloških podataka koji potvrđuju prisutnost tog serovara.

Kokoši:

Liječenje kolibaciloze uzrokovane bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Kunići:

Liječenje i metafilaksa bakterijskog enteritisa uzrokovanog bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na apramicin.

Prisutnost bolesti u stadu/skupini mora se utvrditi prije primjene proizvoda.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na apramicin.

Ne primjenjivati kod teladi s funkcionalnim buragom.

Ne primjenjivati kod životinja s oštećenjima bubrega.

6. NUSPOJAVE

Nisu poznate.

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svojeg veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje (odbijena prasad), predpreživačka telad, kokoši (tovni pilići) i kunići.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Put primjene:

Za primjenu u pitkoj vodi. Sustavi za piće trebaju biti čisti i bez hrđe kako bi se izbjeglo smanjenje aktivnosti.

U slučaju teladi, VMP se može primijeniti u mlijeku ili zamjenskom mlijeku.

Količine koje se primjenjuju:

Svinje:

Upotrijebite 12 500 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 22,5 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 7 uzastopnih dana.

Telad:

Upotrijebite 40 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 72 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

Kokoši:

Upotrijebite 80 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 144 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

Kunići:

Upotrijebite 20 000 IU apramicin-sulfata po kilogramu tjelesne mase (što odgovara 36 mg proizvoda/kg t.m.) dnevno, tijekom 5 uzastopnih dana.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Unos vode koja sadržava VMP ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi se postiglo točno doziranje, potrebno je prilagoditi koncentraciju VMP. Tjelesnu masu životinja treba odrediti što preciznije kako bi se osiguralo točno doziranje. Voda koja sadržava VMP životinji treba biti jedini izvor pića. Svježu otopinu VMP u pitkoj vodi treba pripremati svaka 24 sata. Otopine u mlijeku ili rekonstituiranom zamjenskom mlijeku potrebno je pripremiti neposredno prije upotrebe.

Životinje s akutnim ili teškim kliničkim stanjem, koje ne mogu piti, trebaju dobiti odgovarajuće parenteralno liječenje.

Točnu količinu proizvoda (mg) za primjenu u litri pitke vode ili mlijeku treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg VMP/kg tjelesne mase/dan)} \times \text{prosječna tjelesna masa (kg) životinja koje će biti liječene}}{\text{Prosječni dnevni unos vode (l/životinji)}} = \text{mg VMP/l pitke vode/mlijeka}$$

10. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Svinje:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Telad:

Meso i iznutrice: 28 dana.

Kokoši:

Meso i iznutrice: 0 dana.

Nije odobrena primjena na nesilicama koje proizvode ili su namijenjene za proizvodnju jaja za ljudsku upotrebu. Nije dopuštena upotreba unutar prva četiri tjedna razdoblja nesenja.

Kunići:

Meso i iznutrice: 0 dana.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na kartonu iza EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan tekućeg mjeseca.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: odmah upotrijebiti.

Rok valjanosti poslije razrjeđenja u pitkoj vodi/zamjenskom mlijeku prema uputi: 24 sata.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Upotreba veterinarsko-medicinskog lijeka treba se temeljiti na ispitivanju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Kada je *Salmonella* Dublin dijagnosticirana na farmi, potrebno je razmotriti mjere kontrole koje uključuju kontinuirano praćenje stanja bolesti, cijepljenja i biosigurnosti, a u obzir bi trebalo uzeti i kontrolu kretanja. Nacionalne programe kontrole potrebno je slijediti tamo gdje je to moguće.

Primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda na način koji odstupa od uputa navedenih u sažetku opisa svojstava može povećati učestalost rezistencije bakterija na apramicin i smanjiti djelotvornost liječenja aminoglikozidima zbog mogućnosti križne rezistencije.

Službena, nacionalna i regionalna antimikrobna pravila potrebno je uzeti u obzir prilikom primjene VMP.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Osobe preosjetljive na apramicin ili bilo koji drugi aminoglikozid trebaju izbjegavati kontakt s proizvodom.

Ovaj proizvod može izazvati iritaciju ili preosjetljivost u dodiru s kožom ili očima ili prilikom udisanja.

Izbjegavajte kontakt s očima, kožom i sluznicom te inhalaciju prašine tijekom pripremanja vode/mlijeka koji sadržavaju VMP.

Pribor za osobnu zaštitu, koji se sastoji od rukavica, maske, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće, potrebno je upotrebljavati pri rukovanju veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Operite ruke nakon uporabe.

U slučaju kontakta s očima zahvaćeno područje isperite većom količinom vode. U slučaju kontakta s kožom područje temeljito isperite sapunom i vodom. Ako se iritacija nastavi, potražite savjet liječnika.

U slučaju da se proizvod nehotice proguta, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju pojave simptoma nakon izlaganja, poput osipa na koži, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu. Oticanje lica, usana i očiju ili teško disanje ozbiljniji su simptomi te zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Graviditet i laktacija:

Svinje:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena kod svinja za vrijeme graviditeta i laktacije. Proizvod upotrebljavajte samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi i rizika.

Goveda:

Proizvod nije namijenjen za upotrebu tijekom graviditeta ili laktacije.

Kunići:

Oralne doze apramicina primijenjene između 6. i 18. dana graviditeta (uključujući doze niže od terapijskih doza) pokazale su fetotoksične učinke. Ne primjenjivati tijekom graviditeta.

Nesenje:

Kokoši:

Ne upotrebljavajte kod nesilica ili unutar četiri tjedna prije početka razdoblja nesenja.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Aminoglikozidi mogu imati negativan utjecaj na funkciju bubrega. Primjena aminoglikozida kod životinja koje pate od oštećenja bubrega ili u kombinaciji s tvarima koje također utječu na funkciju bubrega može predstavljati rizik od trovanja.

Aminoglikozidi mogu izazvati neuromuskularnu blokadu, što je potrebno uzeti u obzir prilikom anesteziranja tretiranih životinja.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Svinje: svinje su dobile dozu do devet puta višu od preporučene razine upotrebe u svojoj pitkoj vodi u razdoblju od 28 dana bez neželjene reakcije.

Telad: telad je primila apramicin u zamjenskom mlijeku svaki dan tijekom pet dana, u dozama do 120 mg/kg t.m. Nije bilo toksičnog učinka.

Kokoši: nije došlo do smrtnosti kada je kod kokoši primijenjena jednokratna oralna doza od 1000 mg/kg t.m. Kokoši su dobile dozu do pet puta višu od preporučene razine u razdoblju od 15 dana bez neželjene reakcije.

Moguća trovanja mogu se prepoznati po sljedećim simptomima: meki izmet, proljev, povraćanje (gubitak težine, anoreksija i slično), oštećenje bubrega i utjecaj na središnji živčani sustav (smanjena aktivnost, gubitak refleksa, grčevi itd.).

Ne davati doze veće od preporučenih.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne smije se miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Veterinarsko-medicinski proizvodi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad.

Pitajte veterinara kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

<DD/MM/GGGG>

Ispuniti na nacionalnoj razini.

15. OSTALE INFORMACIJE

Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja:

Četveroslojne surlyn ionomer vrećice pod tlakom izrađene od polietilentetraftalata (PET)/polietilena/aluminijske folije i zatvorene taljenjem. Svaka vrećica sadržava 1×10^6 IU apramicin-sulfata i 1,8 g proizvoda. Pakiraju se u kartonske kutije koje sadržavaju 50 vrećica.

Četveroslojne surlyn ionomer vrećice pod tlakom izrađene od polietilentetraftalata (PET)/polietilena/aluminijske folije i zatvorene taljenjem. Svaka vrećica sadržava 2×10^6 IU apramicin-sulfata i 3,6 g proizvoda. Pakiraju se u kartonske kutije koje sadržavaju 50 vrećica.

Boca visoke gustoće izrađena od polietilena s polipropilenskim poklopcem na navoj. Svaka boca sadržava 50×10^6 IU apramicin-sulfata i 91 g proizvoda.

Laminirana papirnata vreća s ravnim dnom i pod tlakom, zatvorena taljenjem i brtvljenjem. Svaka vreća sadržava 1000×10^6 IU apramicin-sulfata i 1812 g proizvoda.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.