

I. sz. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény neveinek felsorolása, gyógyszerformája, hatáserőssége, állatfajok, alkalmazási módok, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai az Európai Unióban

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Megnevezés	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok	Alkalmazási mód(ok)
Dánia	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramicin-szulfát	333 mg/ml apramicin-szulfát 230 mg/ml apramicinnek felel meg	Itatóvízbe bekeverendő por	Borjú, sertés	Orális
Franciaország	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Apramicin-szulfát	1 g por 1 g apramicint tartalmaz (apramicin-szulfát formájában)	Por iható oldat elkészítéséhez	Borjú, sertés, házinyúl	Orális
Németország	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-szulfát	1 g por 500 mg apramicint tartalmaz apramicin-szulfát formájában, 2,2 ml iható oldat 1 g pornak felel meg	Itatóvízbe bekeverendő por	Sertés (malac és növendék)	Orális
Írország	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicin-szulfát	100% w/w	Por orális oldat elkészítéséhez	Borjú, sertés, házityúk	Orális

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Megnevezés	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok	Alkalmazási mód(ok)
Olaszország	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-szulfát	100 g por 100 g apramicin-szulfátot tartalmaz	Por orális oldat elkészítéséhez	Sertés, brojler csirke, házinyúl	Orális
Portugália	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-szulfát	Apramicin-szulfát 50 g apramicin hatásának felel meg palackonként. Apramicin-szulfát 1000 g apramicin hatásának felel meg zsákonként.	Por orális oldat elkészítéséhez	Borjú, sertés, csirke	Orális
Spanyolország	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramicin-szulfát	Apramicin-szulfát 50 g apramicin hatásának felel meg palackonként. Apramicin-szulfát 1000 g apramicin hatásának felel meg zsákonként.	Por orális oldat elkészítéséhez	Szarvasmarha, sertés, házityúk, házinyúl	Orális

EU / EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Megnevezés	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok	Alkalmazási mód(ok)
Hollandia	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL Egyesült Királyság	Apralan oplosbaar	Apramicin-szulfát	100%	Por orális alkalmazásra	Még nem kialakult bendőműködésű borjú, sertés, broiler csirke	Orális
Egyesült Királyság	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicin-szulfát	Apramicin-szulfát 50 g apramicin hatásának felel meg palackonként. Apramicin-szulfát 1 g apramicin hatásának felel meg tasakonként. Apramicin-szulfát 1000 g apramicin hatásának felel meg zsákonként.	Por orális oldat elkészítéséhez	Borjú, sertés, házityúk	Orális

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

A Girolan és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A Girolan és a kapcsolódó Apralan nevek ivóvízben/tejben feloldandó por, melynek hatóanyaga az apramycin-szulfát. Az apramycin egy széles spektrumú aminociklitól típusú antibiotikum, melyet a *Streptomyces tenebrarius* egyik törzse termel. Az apramycin minimális gátló koncentrációja (MIC) baktericid hatású, továbbá mind a Gram-negatív, mind a Gram-pozitív baktériumok és néhány mycoplasma törzs ellen is hatékony.

2016 június 24-én Spanyolország betérjesztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökséghez (az Ügynökség) a 2001/82/EK irányelv 34. cikke alapján a Girolan és kapcsolódó nevekkal kapcsolatban. A betérjesztés az EU tagállamok eltérő nemzeti döntéseiből eredő aggályokon alapult, melyek eltérésekhez vezettek a terméktájékoztatóban például a célfajok, az alkalmazás javallatai, az adagolás (dózis és időtartam) és az élelmezés-egészségügyi várakozási idővel kapcsolatban. Az Állatgyógyászati Készítmények Bizottságát (CVMP) felkérték, hogy foglaljon állást ebben a kérdésben és harmonizálja a Girolan és kapcsolódó nevek (a továbbiakban Girolan) terméktájékoztatóját.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

A CVMP megállapította, hogy a Girolan terméktájékoztatójában a hatóanyagot „az apramycin aktivitás g-jában” fejezték ki. Megállapították, hogy ez nem elfogadható, mivel a hatóanyag erősségét a termék IU/g-jában kell kifejezni, hiszen a vizsgálatot mikrobiológiai módszerekkel határozzák meg. Számos történelmi adat alapján az apramycin 552 000 IU/g-os célerőssége megalapozott és minden „apramycin aktivitás g” hivatkozást a terméktájékoztatóban az egyenértékű IU/g-mal helyettesítették. Továbbá, néhány tagállamban engedélyezték a mérőeszköz alkalmazását a Girolan beadása során. Ezt szintén nem tartották elfogadhatónak, mivel a testsúlykilogrammot tekintik a termék adagolása szempontjából a legmegfelelőbbnek a dózis reprodukálhatósága szempontjából és ezért a terméktájékoztatóból minden mérőeszközhöz való hivatkozást töröltek. Továbbá a rendelkezésre álló adatok figyelembevételével és összhangban az „(EMA/CVMP/453/01)¹ alapján a kész termék felhasználhatóságának kezdetére vonatkozó útmutatóval” a kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználhatóságát - mely 3 év volt - 18 hónapra csökkentették.

Sertés (elválasztott malac)

A jelen betérjesztési eljárás során vizsgált minden termék tekintetében engedélyezték a sertéseket, mint célfajt, csakúgy, mint a javasolt javallatot: „Apramycinre érzékeny *Escherichia coli* okozta bakteriális enteritis kezelése.” Ennek alátámasztása céljából, a forgalombahozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat, nyújtott be.

Egy nagy páneurópai vizsgálat alapján az apramycinre kiszámított MIC₉₀ értékek, sertések *E. coli* fertőzése ellen 16 µg/ml-nek felelnek meg. Ezen adatok megegyeznek a publikált irodalommal. Sertés eredetű *E. coli* fertőzésben, vad típus esetén ≥32 µg/ml cut-off értéket javasoltak. Különböző európai országok klinikai izolátumainak friss adatai alapján az *E. coli* apramycinnel szembeni rezisztenciájának aránya növekszik. Néhány vizsgálat rámutatott, hogy a rezisztencia 38%-os (MIC adatok) vagy még magasabb is lehet korong diffúziós vizsgálattal (legfeljebb 82,1%).

A terepvizsgálatok alapján, huszonhárom tanulmány állt rendelkezésre az elválasztást követő colibacillosis kezelésére alkalmazott Girolan oldható porral kapcsolatban. Ezen vizsgálatok

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

Görögországban, Olaszországban, Spanyolországban, az Egyesült Királyságban, az USA-ban és Kanadában történtek. A vizsgálatok során az ivóvízzel bevett, 3, 5 és 7 egymást követő napon át alkalmazott apramycin 3,45 mg/testsúly kg (tskg)/nap és 75 mg/tskg/nap közötti dózisainak hatását értékelték. Az apramycin hatékonynak bizonyult a fokozott súlygyarapodás, a jobb táplálási hatékonyság, a halálozási ráta csökkenése, illetve a hasmenés és klinikai tünetek súlyosságának csökkenése alapján. Az apramycin napi 12 500 IU apramycin per tskg (22,5 mg termék/tskg-nak felel meg) dózisának ivóvízzel, hét napon át történő beadása hatékony módszernek bizonyult az elválasztott malacok colibacillosisának megfékezése tekintetében.

Meg kell jegyezni, hogy néhány tagállamban a Girolan-t sertések *Salmonella* elleni kezelésére is engedélyezték, azonban a forgalombahozatali engedély jogosultja, úgy döntött, hogy mivel ez az indikáció nem támogatható, annak törlése szükséges. A CVMP elfogadta a *Salmonella* törlését.

Az ételmezés-egészségügyi várakozási idő tekintetében, a maradékanyag-kiürülési adatok alapján az apramycin, szájon át történő bevétel esetén általában nem szívódik fel jól a bélből, mely megfelel a rendelkezésre álló publikált irodalmi adatoknak. Ezért a sertéshúsra és belsőségekre vonatkozóan javasolt nulla napos ételmezés-egészségügyi várakozási időt elfogadhatónak tekintették.

Még nem kérődző borjak

A borjaknál történő alkalmazást Dániában, Franciaországban, Írországon, Hollandiában, Portugáliában, Spanyolországban és az Egyesült Királyságban engedélyezték. A javasolt javallat - „Az apramycinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritis és *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin által okozott klinikai járványok” - alátámasztása céljából, a forgalombahozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat, nyújtott be.

Egy nagy páneurópai vizsgálat alapján az apramycinre kiszámított MIC₉₀ értékek, borjak *E. coli* fertőzése ellen 16 µg/ml-nek felelnek meg. Ezen adatok megegyeznek a rendelkezésre álló publikált irodalmi adatokkal. Szarvasmarha eredetű *E. coli* fertőzésben, vad típus esetén ≥32 µg/ml cut-off értéket javasoltak. Különböző európai országok klinikai izolátumainak további adatai alapján az *E. coli* apramycinrel szembeni rezisztenciájának aránya legfeljebb 12%.

Miközben úgy vélték, hogy a *Salmonella* törzsek általánosságban érzékenyek apramycinre (MIC≤16 µg/ml), meg kell jegyezni, hogy csak a klinikai tünetekkel járó *Salmonella* járványok (borjak esetében *Salmonella* Dublin okozza) esetén javasolt az apramycin kezelés. További 2014-es adatok alapján a *Salmonella* Dublin többnyire érzékeny volt apramycinre (az izolátumok 96,5%-a érzékeny volt a panelen lévő minden antimikrobiális szerre, beleértve az apramycint).

Hét tanulmányt végeztek el, vak vizsgálat formájában, Görögországban, Spanyolországban és az Egyesült Királyságban. Ezen vizsgálatok körülbelül egyhetes korú, természetes úton *E. coli* és/vagy *Salmonella* spp.-sel fertőzött hím borjakat foglaltak magukba. Az apramycint 0, 20 és 40 mg apramycin aktivitás per tskg dózisarányban alkalmazták, naponta egyszer, 5 egymást követő napon. Minden borj naponta teljes klinikai vizsgálaton esett át, legalább a vizsgálatok első hetében. A borjaknak öt napon át, naponta egyszer szájon át beadott apramycin 20 mg apramycin/tskg vagy 40 mg apramycin/tskg dózisban hatékony volt a halálozás csökkentése szempontjából. A kezeletlen kontrollcsoportban lévő túlélő borjak súlya a tizenkét napos időszak alatt nem gyarapodott, míg a kezelt csoportok túlélőinél az átlagos napi súlygyarapodás szignifikáns növekedését tapasztalták. A teljes klinikai pontszám a 40 mg apramycin/tskg csoportban gyorsabban javult, mint a 20 mg apramycin/tskg csoportban, melyben gyorsabb volt a javulás, mint a 0 mg apramycin/tskg csoportban. A kezelt és kezeletlen állatokból izolált összes baktérium érzékeny volt 16 µg/ml vagy kevesebb apramycinre. Az apramycin 20 mg/tskg vagy 40 mg/tskg dózisban, szájon át történő alkalmazása, öt

egymást követő napon át, hatékonynak bizonyult a colibacillosis és a salmonellosis kezelésére fiatal borjak esetén helyszíni körülmények között.

A *Salmonella*-val kapcsolatban borjak esetében huszonhét további kísérletsorozatot végeztek el, melyek közül 15 terápiás, 12 megelőző kezelés volt. Ezen vizsgálatok egy-háromnapos, a kísérlet során vagy *Salmonella* Dublinnal vagy *Salmonella typhimurium*mal, a szarvasmarhafélék szempontjából leggyakoribb *Salmonella* spp. szerovariánsokkal megfertőzött borjakkal történtek. Az alkalmazott apramycin-bázis vagy apramycin-szulfát dózisok 0, 5,5, 11, 22 és/vagy 44 mg/tskg/nap voltak 5 vagy 10 egymást követő napon át. A hatékonyság fő kritériuma a halálozás volt. Az ezen vizsgálatokból nyert eredmények alapján a borjaknál elvégzett salmonellosis kísérletekben mind a kezelés, mind a megelőzés tekintetében egyformának bizonyult az apramycin-szulfát és az apramycin-bázis. Az apramycin legfeljebb 22 mg/tskg-os dózisa esetén a kezelés szinte lineáris dózis-válasz arányt mutatott a túlélés százalékában kifejezve. Igazolták, hogy az 5-10 egymást követő napon alkalmazott 22-44 mg apramycin per tskg hatékony terápia a kísérletes salmonellosis kezelésében borjaknál.

A CVMP megállapította, hogy a *Salmonella* kezelésére alkalmazott antimikrobiális szerek növelhetik a szelekciós nyomást és kedvezhetnek az antimikrobiális rezisztencia terjedésének. Még a gazdaszervezethez adaptált szerovariánsok (mint a *Salmonella* Dublin) is okozhatnak betegséget az embereknek (Evangelopoulou et al., 2014²; Singh, 2013³), ezért az élelmiszertermelő állatoknál történő antimikrobiális szer alkalmazás esetén figyelembe kell venni a *Salmonella* zoonótikus szerepét és a közegészségügyi következményeket (EFSA és ECDC, 2016⁴). Habár ismert, hogy a *Salmonella* Dublin emberben nem gyakran okoz salmonellosist, a fertőzés súlyos lehet.

Azonban, a tudományos irodalomban a közelmúltban megjelent publikációk alapján a betegség jelen van a szarvasmarhákban Európában, például Írországból (O'Leary, 2014⁵) és az Egyesült Királyságból (Henderson és Mason, 2017⁶). Az apramycin hatékonynak bizonyult a borjak *Salmonella* fertőzésének kezelésében, hiszen alkalmazása csökkentette a halálozást és ezáltal állatjóléti alapon alkalmazása indokolható. Továbbá az apramycin alkalmazása előnyben részesítendő a nála kritikusabb antimikrobiális szerek - mint például a fluorokinolonok - esetleges alkalmazásával szemben. Ezért a CVMP indokoltnak tartotta a Girolan *Salmonella* Dublin javallatának megtartását. Ebben a tekintetben, megállapították, hogy az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalásának (SPC) 4.5 pontját - „Állatoknál történő alkalmazásra vonatkozó különleges óvintézkedések” - az alábbi mondattal kell kiegészíteni: „Ha a *Salmonella* Dublin diagnózisát felállítják egy farmon, akkor a betegség státuszát, az oltásokat, a biológiai biztonságot monitorozó folyamatos ellenőrző intézkedések és az állatok mozgásának korlátozás megfontolandó. Ha rendelkezésre áll, nemzeti ellenőrző programok követése javasolt.”

Az elfogadott harmonizált dózis mindkét javallat esetében napi 40 000 IU apramycin per tskg (72 mg termék/tskg-nak felel meg) volt, 5 egymást követő napon alkalmazva.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő tekintetében, a biztosított összes maradékanyag-kiürülési vizsgálat közül csak egy volt megfelelő statisztikai elemzés szempontjából. Az adagolás, a beadás módja és gyakorisága a terméktájékoztatóban javasoltnak felel meg. Ezen vizsgálat alapján, 28 napos

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

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

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

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

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

élelmezés-egészségügyi várakozási időt állapítottak meg borjak húsa és belsősege esetén, melyet más biztosított referenciák is alátámasztottak.

Házityúk

A házityúknál történő alkalmazást Írországban, Olaszországban, Hollandiában, Portugáliában, Spanyolországban és az Egyesült Királyságban engedélyezték. A javasolt javallat az „Apramycinre érzékeny *Escherichia coli* okozta colibacillosis és a nem zoonózis *Salmonella* (*Salmonella Pullorum* és *Salmonella Gallinarum*) kezelése” volt. Ezen indikáció alátámasztása céljából, a forgalombahozatali engedély jogosultja in vitro érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat nyújtott be.

Különböző európai monitor programok során a házityúkból nyert *E. coli* izolátumok apramycinre érzékenyek voltak. A MIC₉₀ 8 µg/ml vagy kevesebb volt. A CVMP különböző európai országok klinikai izolátumainak adatai alapján megállapította, hogy az *E. coli* apramycinnel szembeni rezisztenciájának aránya 10% alatt van.

A forgalombahozatali engedély jogosultja tizenkettő terepvizsgálatot biztosított az *E. coli* elleni javallat hatékonyságának alátámasztása céljából. Ezen vizsgálatok Görögországban, Olaszországban és Jordániában történtek, és kereskedelmi gazdaságból származó, természetes *E. coli* fertőzésen átesett, 27-29 napos broilercsirkéket foglaltak magukba. Az állatokat a kezelés megkezdése előtt minden vizsgálatban megvizsgálták a diagnózis igazolása céljából. Amennyiben lehetséges volt, az érzékenységi vizsgálatokat és a baktérium izolátumok szerotipizálását is elvégezték. Az eredmények statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak a halálozás tekintetében, minden apramycinnel kezelt csoport és a kezeletlen kontrollcsoportok között. A halálozási arány tekintetében egyértelműen megfigyelték a dózis/válasz összefüggést.

Ebben a tekintetben megjegyzendő, hogy a házityúk esetében a colibacillosis alapvetően egy szisztémás fertőzés, mely különböző szerveket érint, és fő behatolási kapuja a légzőrendszer. Habár, a légzőrendszert tekintik a behatolás szignifikáns kapujának, úgy vélik hogy az antimikrobiális szerek a fertőzés helyén hatnak. E tekintetben figyelembe kell venni, hogy a termék hatékonyságát alátámasztó különböző vizsgálatok során az állatgyógyászati készítményt nem megelőzés, hanem kezelés céljából alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban az állatokat a kezelés megkezdése előtt megvizsgálták a diagnózis igazolása céljából (bakteriológia és különböző szervi eltérések); a kezelés csökkentette a halálozást és a tetemekben nem észleltek sérüléseket. Összegezve, a biztosított dokumentáció alátámasztja a Girolan terápiás alkalmazását házityúkok colibacillosisa esetén.

A *Salmonella* javallata vonatkozásában rendelkezésre álló friss adatok alapján a *Salmonella* spp. megfelelően érzékeny apramycinre, habár az egyetlen *Salmonella Gallinarum*-ra specifikus adat Nigériából (Agbaje et al., 2010⁷) és Koreából (Kang et al., 2010⁸) származik és az európai epidemiológiai helyzet ettől különböző lehet. *Salmonella Pullorum*-ra vonatkozó adatot nem nyújtottak be. Európai klinikai esetekből származó *Salmonella Gallinarum* vagy *Salmonella Pullorum* izolátumokra vonatkozó friss érzékenységi adatok nem álltak rendelkezésre, mivel ezen szerovariánsok által okozott salmonellosist 2007 óta nem észleltek Európában.

A forgalombahozatali engedély jogosultja egy terepvizsgálatot biztosított, mely *Salmonella Pullorum*-mal mesterségesen megfertőzött házityúkokat foglalt magába. A célkitűzés az apramycin-szulfát hatékonyságának vizsgálata volt; ivóvízzel, öt egymást követő napon történő beadás esetén, az ezen

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. 201-205⁹ 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](#)

fertőzés kezelésére meghatározott 75, 150 és 225 mg/liter dózisokban. A vizsgálat alapján megállapítható, hogy a *Salmonella* Pullorum fertőzés apramycinnel kezelhető. Ismét nem álltak rendelkezésre adatok a *Salmonella* Gallinarummal kapcsolatban, így ez alapján a továbbiakban nem javasolták ebben a javallatban.

A *Salmonella* az egyik leggyakoribb mikroorganizmus, mely élelmiszer-eredetű zoonózis járványokat és eseteket okoz Európában, emberekben (EFSA és ECDC, 2016⁴). A szárnyasok Európai *Salmonella* ellenőrző programjai Európában az öt leggyakoribb emberi salmonellosist okozó szerovariánusra, a *Salmonella* Enteritidis, a *Salmonella* Typhimurium, a *Salmonella* Hadar, a *Salmonella* Virchow és a *Salmonella* Infantis fertőzésekre összpontosítottak (2160/2003/EK rendelet⁹). A köznyelvben, ezen öt szerovariánst tartják zoonótikusnak az Európában szárnyasoknál létrehozott nemzeti ellenőrző programokban. A 1177/2006/EK¹⁰ rendelet alapján, a *Salmonella* nemzeti ellenőrző programjainak részeként nem szabad antimikrobiális szereket alkalmazni, a rezisztencia kialakulásával, szelekciójával és terjedésével járó közegészségügyi kockázat miatt. Mindemellett, a *Salmonella* Pullorum által okozott betegség kivételes körülménynek számít és klinikailag érintett állományokban kezelést (vagy az állatok levágását) igényel. Ez rögzítve van a 2160/2003/EK⁹ rendeletben és az EFSA állásfoglalásán alapul (2004)¹¹.

Azonban, ugyanazon EFSA dokumentum szintén megállapítja, hogy:

- Bármely antimikrobiális szer alkalmazása növeli a rezisztencia megjelenését és terjedését a zoonótikus baktériumoknál - mint például *Salmonella* spp. - szárnyasok estében.
- Élelmiszerbiztonsági/közegészségügyi szempontból, a *Salmonella* spp. okozta fertőzések megfékezése céljából alkalmazott antimikrobiális kezelés általában kevésbé indokolt. Bármely, állategészségügyi és állatjóléti szempontból kivételes körülmény miatti alkalmazás esetén figyelembe kell venni a közegészségügyi következményeket.
- Az antimikrobiális szerek alkalmazása sosem teljesen hatékony a *Salmonella* spp. megfékezésére, mivel lehetetlen minden organizmust megsemmisíteni a fertőzött állományban.
- Tenyészállományokban vagy közvetlen leszármazottjaikban alkalmazott antimikrobiális kezelés esetén fennáll annak a kockázata, hogy bármely, kisselektálódott rezisztens baktérium, a keltetőtojások és a keltetőkörnyezet szennyeződése által több állományra is áterjedhet.
- Nem azonosítottak különleges előnyöket az antimikrobiális szerek alkalmazása tekintetében élelmiszertermelő állatok állományának esetében. Élelmiszertermelő madarak esetén az antimikrobiális kezelés növeli a rezisztens *Salmonella* spp. és *Campylobacter* spp. és rezisztens kommenzális baktériumok okozta tetem kontamináció kockázatát, mely szintén rezisztenciát okozhat más baktériumok génjeiben.
- Az antimikrobiális rezisztencia fennállása, kialakulása vagy akvirálása esetén, a klinikailag fertőzött állományok kezelésére, vagy a *Salmonella* fertőzés megelőzésére, vagy a klinikailag tünetmentes fertőzött állományok kezelésére alkalmazott antimikrobiális kezelés fokozza a rezisztens baktériumtörzsek szelekcióját és terjedését a termelési piramisban.

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

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

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

Ezen felül, az állatokra vagy emberekre nézve fertőző állatbetegségek megelőzésének és ellenőrzésének szabályait megállapító 2016/429/EU („Állategészségügyi törvény”)¹² számú rendelet 46. cikke alapján a tagállamok a felsorolt betegségek kezelésére alkalmas állatgyógyászati készítmények alkalmazására vonatkozó intézkedéseket hozhatnak, hogy biztosítsák ezen betegségek leghatékonyabb megelőzését és megfékezését, amennyiben ezen intézkedések megfelelőek és szükségesek. Ezen intézkedések közé tartozhat például az állatgyógyászati készítmények alkalmazásának megtiltása és korlátozása. A zoonótikus *Salmonella* szerepel ebben a rendeletben. Továbbá, ebben az értelemben, a 264. cikk alapján az Európai Bizottság felhatalmazáson alapuló jogi aktusokat fogadhat el a beterjesztett lista módosításaival kapcsolatban. A 7. cikknek megfelelően vizsgált betegségeknek szerepelniük kell a listán. Ebben az értelemben, egy friss EFSA tudományos állásfoglalásában (2017. június)¹³ a szárnyasok *Salmonella* fertőzését (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum és *Salmonella* arizonae) az Állategészségügyi törvény kritériumai alapján vizsgálták. Az elvégzett vizsgálat értelmében megfontolandó, hogy a *Salmonella* az Állategészségügyi törvény 5. cikkének 3. bekezdése alapján az uniós beavatkozást igénylő listára felkerüljön. A fő felsorolni kívánt állatfajok, a házityúk minden faja és a vadon élő fajok közül főleg a Lúdalakúak és a Tyúkalakúak. A jelentésben megállapították, hogy a fejlett országokban a kereskedelmi állományokban ritkán alkalmaznak antimikrobiális szereket a *Salmonella* Pullorum és a *Salmonella* Gallinarum kezelésére, mivel nem szüntetik meg a fertőzést az állományban és más szabályozó intézkedéseket - mint például a magas szintű biológiai biztonság, az állatok mozgásának korlátozása és az elnéptelenítés - alkalmaznak helyettük.

Ezért a CVMP megállapította, hogy a *Salmonella* kezelésére vonatkozó javallat szárnyasoknál nem igazolható és a Girolan terméktájékoztatójából törölni kell.

Az házityúk húsról és belsőségekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő tekintetében számos maradékanyag-kiürülési vizsgálatot biztosított a forgalombahozatali engedély jogosultja. Minden vizsgálat esetén a terméktájékoztatóban javasolt maximális dózist alkalmazták. A rendelkezésre álló információt figyelembe véve a házityúk húsról és belsőségekre vonatkozóan javasolt nulla napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt elfogadhatónak tekintették.

Házinyúl

A házinyúlnál történő alkalmazást korábban Franciaországban, Olaszországban és Spanyolországban engedélyezték. A javasolt javallat - „Az apramycinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritis kezelése és metafilaxisa” - alátámasztása céljából, a forgalombahozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat, nyújtott be.

A korlátozott MIC adatok alapján az apramycin MIC₉₀ értéke 3,5 µg/ml a házinyúl eredetű *E. coli* izolátumok esetén és a rezisztens törzsek aránya <20%.

Egy kulcsfontosságú, közelmúltban elvégzett terepvizsgálatot bocsájtottak rendelkezésre. A vizsgálatot a Helyes klinikai gyakorlat elvei szerint bonyolították le. Ebben a vak, randomizált vizsgálatban a napi 20 000 IU apramycin per tskg (36 mg termék/tskg-nak felel meg) dózisban, 5 egymás utáni napon alkalmazott Girolan-t, colistin tartalmú referencia készítményt, 100000 IU colistin/tskg/nap dózisban kapó kontrollcsoporttal hasonlították össze. Az *E. coli* jelenlétét korábbi bakteriológiai és klinikai

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>

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>

eredményekkel bizonyították és a levágott vagy a beválasztás után holtan talált házinyulakból nyert mintákkal igazolták. A kezelési időszak az elválasztás után két héttel, a colibacillosis tüneteinek egyértelmű megállapítását követően kezdődött. A gyógyszeres kezelés megkezdése után, az összehalálozás hasonlóan növekedett, és a apramycin csoportban elért eredmények tekintetében nem igazolódott inferioritás összehasonlítva a colistin csoporttal. Ezért a CVMP megállapította, hogy a javasolt javallat igazolt.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő tekintetében, a maradékanyag-kiürülési adatok alapján az apramycin, a terméktájékoztatóban javasolt dózisban alkalmazva, szájon át történő bevétel esetén általában nem szívódik fel jól a bélből. Ezért a házinyúl húsról és belsősegekre vonatkozóan javasolt nulla napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt elfogadhatónak tekintették.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A jelen előny-kockázat értékelést a 2001/82/EK irányelv 34. cikkének összefüggésében végezték, amelynek célja a jelen eljárásban, hogy a Girolan állatgyógyászati készítmény jóváhagyási feltételeit az EU-ban harmonizálja. A betérjesztés a terméktájékoztató teljes harmonizációjához vezet. Ez az értékelés a harmonizációval kapcsolatos azon problémákra fókuszál, amelyek megváltoztathatják az előny-kockázat profilt.

A Girolan ivóvízben/tejben feloldandó por, melynek hatóanyaga az apramycin-szulfát. Az apramycin egy széles spektrumú aminociklitól típusú antibiotikum, melyet a *Streptomyces tenebrarius* egyik törzse termel. Az apramycin minimális gátló koncentrációja baktericid hatású, továbbá mind a Gram-negatív, mind a Gram-pozitív baktériumok és néhány mycoplasma törzs ellen is hatékony.

Az előnyök értékelése

A benyújtott adatok alapján a Girolan és kapcsolódó nevek esetében az alábbi javallatok támogathatók:

Sertés (elválasztott malac):

Apramycinre érzékeny *Escherichia coli* okozta bakteriális enteritis kezelése.

Még nem kérődő borjak:

Az apramycinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritis és *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) által okozott klinikai járványok kezelése.

Házityúk:

Apramycinre érzékeny *Escherichia coli* okozta colibacillosis kezelése.

Házinyúl:

Apramycinre érzékeny *Escherichia coli* okozta bakteriális enteritis kezelése és metafilaxisa.

Sertés (elválasztott malac)

Az *E. coli* által okozott bakteriális enteritis kezelése javallatának alátámasztására a forgalombahozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat, nyújtott be.

Az apramycin-re vonatkozó MIC₉₀ érték európai *E. coli* izolátumok esetén 16 µg/ml-nek bizonyult, míg a vad típus cut-off értéke ≥32 µg/ml. A rendelkezésre álló adatok alapján a sertés eredetű *E. coli* izolátumokban az apramycin rezisztencia növekszik, ezért a javallatot kiegészítették az „apramycin-re érzékeny” kifejezéssel.

A rendelkezésre álló klinikai adatok igazolták, hogy a Girolan hatékony az *E. coli* által okozott bakteriális enteritis kezelésében napi 12 500 IU apramycin per tskg (22,5 mg termék/tskg-nak felel meg) dózisban, 7 egymást követő napon alkalmazva.

Még nem kérődő borjak

Az *E. coli* által okozott bakteriális enteritis és a *Salmonella* Dublin által okozott klinikai járványok kezelése javallatának alátámasztására a forgalombahozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat, nyújtott be.

Az apramycin-re vonatkozó MIC₉₀ érték európai *E. coli* izolátumok esetén 16 µg/ml-nek bizonyult, míg a vad típus cut-off értéke ≥32 µg/ml. A rendelkezésre álló adatok alapján a szarvasmarha eredetű *E. coli* izolátumokban az apramycin rezisztencia nem nagyon gyakori. A *Salmonella* törzseket általánosságban apramycin-re érzékenynek tekintették (MIC≤16 µg/ml) és a *Salmonella* Dublin törzsek <5%-a mutatott apramycin rezisztenciát.

A rendelkezésre álló klinikai adatok igazolták, hogy a Girolan hatékony az *E. coli* által okozott bakteriális enteritis és a *Salmonella* Dublin okozta klinikai járványok kezelésében napi 40000 IU apramycin per testsúly kilogramm (72 mg termék/tskg-nak felel meg) dózisban, 5 egymást követő napon alkalmazva.

Házityúk

Az colibacillosis kezelése javallatának alátámasztására a forgalombahozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat nyújtott be.

Az apramycin-re vonatkozó MIC₉₀ érték európai *E. coli* izolátumok esetén 8 µg/ml-nek vagy kevesebbnek bizonyult, és a házityúk eredetű *E. coli* apramycin elleni rezisztenciájának aránya 10% alatt volt.

A rendelkezésre álló klinikai adatok igazolták, hogy a Girolan hatékony a colibacillosis kezelésében napi 80000 IU apramycin per testsúly kilogramm (144 mg termék/tskg-nak felel meg) dózisban, 5 egymást követő napon alkalmazva.

A Girolan *Salmonella* elleni alkalmazása tekintetében megállapították, hogy a 1177/2006/EK¹⁰ rendelet alapján nem szabad antimikrobiális szereket alkalmazni a szárnyasok *Salmonella* fertőzésének megfékezésére és kezelésére, ha nem áll fenn kivételes körülmény. Ezen felül, a 2016/429/EK („Állategészségügyi törvény”)¹² rendelet alapján a tagállamok a felsorolt betegségek kezelésére alkalmas állatgyógyászati készítmények alkalmazására vonatkozó intézkedéseket hozhatnak, hogy biztosítsák ezen betegségek leghatékonyabb megelőzését és megfékezését. Továbbá, az Európai Bizottság felhatalmazáson alapuló jogi aktusokat fogadhat el a betejesztett lista módosításaival kapcsolatban. A 7. cikknek megfelelően vizsgált betegségeknek szerepelniük kell a listán. Ebben az értelemben, az EFSA¹³ tudományos állásfoglalásában (2017) a szárnyasok *Salmonella* fertőzését (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* és *Salmonella arizonae*) az Állategészségügyi törvény kritériumai alapján vizsgálták. Az elvégzett vizsgálat értelmében megfontolandó, hogy a *Salmonella* az Állategészségügyi törvény 5. cikkének 3. bekezdése alapján az uniós beavatkozást igénylő listára felkerüljön. A fő felsorolni kívánt állatfajok, a házityúk minden faja és a vadon élő fajok közül főleg a Lúdalakúak és a Tyúkalakúak. A jelentésben megállapították, hogy a fejlett országokban a kereskedelmi állományokban ritkán alkalmaznak antimikrobiális szereket a *Salmonella Pullorum* és a *Salmonella Gallinarum* kezelésére, mivel nem szüntetik meg a fertőzést az állományban és más szabályozó intézkedéseket - mint például a magas szintű biológiai biztonság, az állatok mozgásának korlátozása és az elnéptelenítés - alkalmaznak helyettük. Ezért ezt a javallatot törölték.

Házinyúl

Az *E. coli* által okozott bakteriális enteritis kezelése és metafilaxisa javallatának alátámasztására a forgalombahozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat nyújtott be.

A korlátozott MIC adatok alapján az apramycin MIC₉₀ értéke 3,5 µg/ml a házinyúl eredetű *E. coli* izolátumok esetén és a rezisztens törzsek aránya <20%.

A rendelkezésre álló klinikai adatok igazolták, hogy a Girolan hatékony az *Escherichia coli* okozta bakteriális enteritis kezelésében és metafilaxisában napi 20000 IU apramycin per testsúly kilogramm (36 mg termék/tskg-nak felel meg) dózisban, 5 egymást követő napon alkalmazva.

Kockázatértékelés

A minőség tekintetében, az apramycin-szulfát 552000 IU/g célerőssége a rendelkezésre álló számos történelmi adat alapján megfelelő a gyógyszerkészítményhez. A terméktájékoztatóból minden olyan hivatkozást töröltek, mely az „apramycin aktivitás g-jára” vagy mérőeszközökre utalt. Továbbá, az eltarthatósági időt 18 hónapra csökkentették.

Mivel a CVMP által javasolt adagolási rendet nem növelték, és a javallatokat nem terjesztették ki a legtöbb állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalásában jóváhagyottakhoz képest, a célállatfajok biztonságának és a felhasználók biztonságának értékelése nem vetett fel újabb problémákat. A terméktájékoztatóban javasolt, harmonizált figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket megfelelőnek tartották, hogy szavatolják a készítmény felhasználóinak biztonságát.

Számos, különböző célfajokra vonatkozó, maradékanyag-kiürülési vizsgálat állt rendelkezésre, melyek különböztek az adatok megbízhatósága, a vizsgálat típusa, a jelentések és később az eredmények tekintetében is. Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő harmonizációja a jobban lebonyolított és legmegbízhatóbb vizsgálatokon alapult.

A lehetséges környezeti kockázatot a jelen betérjesztés részeként nem vizsgálták. Ugyanakkor, mivel nem terjesztették ki az adagolási rendeket és a javallatokat, a környezet hatóanyag-expozíciója nem növekedik.

A Girolan alkalmazásával kapcsolatos kockázatok az élelmiszertermelő állatoknál alkalmazott antimikrobiális szereknek általánosságban tulajdonított kockázatok, azaz az antimikrobiális rezisztencia kialakulása a célbaktériumokban, a rezisztens baktériumok/rezisztencia faktorok terjedése, stb.

Bár ezeket a kockázatok egyértelműen nem vizsgálták, a gentamicinnel és az aminoglikozidok csoportjának egyéb vegyületeivel szembeni keresztrezisztencia révén az emberi egészségre kifejtett befolyás lehetősége valós. Az emberi és állati baktériumokban közősek a rezisztencia determinánsok. A rezisztencia közvetlen aggályt vethet fel, ha olyan zoonotikus kórokozókat érint, mint például a *Campylobacter* és az *Enterococcus*, vagy a mobilis genetikai elemek révén horizontálisan képes áttérjedni az emberi kórokozókra. Az aminoglikozid antimikrobiális szereket a WHO (2017)¹⁴ különösen fontossként sorolja fel bizonyos emberi zoonotikus fertőzések (például *Enterococcus* fertőzések) kezelése esetén.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A rezisztencia kialakulásának potenciális kockázatát, amely befolyásolhatja a készítmény hatékonyságát, valamint az általános állati és humán egészséget, az alábbiak korlátozzák:

- A javallatok korlátozása azokra, amelyek a hatékonysági adatok által megfelelően alátámasztottak;

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

- A Girolan harmonizált terméktájékoztatója tartalmazza a szükséges tájékoztatást a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A Girolan és kapcsolódó nevek hatékonynak bizonyult a javallatokban sertések (elválasztott malacok), még nem kérődző borjak, házityúk (brojlercsirkék) és házinyulak esetén a feljebb felsoroltak szerint.

A fogyasztókra gyakorolt kockázatok kismértékűek, és megfelelő információk szerepelnek a terméktájékoztatóban a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében.

Kielégítő élelmezés-egészségügyi várakozási időket határoztak meg a fogyasztók biztonságának garantálása céljából.

A betérjesztés indokainak és a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok vizsgálatát követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény előny-kockázat profilja pozitív marad a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett.

4. Felülvizsgálati eljárás

Az ezen betérjesztési eljárásban 2017. október 5-én született CVMP állásfoglalást követően, a forgalombahozatali engedély jogosultja a CVMP állásfoglalásának felülvizsgálatát kérvényezte.

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak a felülvizsgálatra vonatkozó részletes indoklását 2017. december 18-án nyújtották be.

A felülvizsgálat hatálya a termék első felbontás előtti felhasználhatósága volt, melyet 3 évről 18 hónapra csökkentettek. A felülvizsgálat részletes indoklásában a MAH 24 hónapos felhasználhatóságot javasolt, a betérjesztés során biztosított stabilitási adatok alapján.

36 hónapra vonatkozó adatok a végleges tárolókba csomagolt kész termékek 3 tételével álltak rendelkezésre (üveg, zacskó és két különböző méretű tasak). Ezért, a rendelkezésre álló adatok megfelelő számú tételt foglalnak magukba minden tároló típussal kapcsolatban a javasolt felhasználhatóság teljes időtartamára. Ezen tételek tesztelési időpontjai nem minden esetben felelnek meg a jelenleg érvényben lévő irányelveknek, de a stabilitási vizsgálat során minden esetben rendelkezésre állt végül 5 időpont, és ezáltal az adatok megtervezése lehetséges volt. A vizsgálat eredményeit az 552 000 IU/g célérték %-ában adják meg. Az eredmények alapján a kész termék 36 hónapig stabil, a hatóanyag-tartalom szignifikáns változása nélkül. Ezt a MAH által elvégzett statisztikai elemzés is alátámasztja, mely igazolja, hogy a vizsgálat nem változik az idő múlásával. Azonban, tárolási körülmények nem állnak rendelkezésre ezen stabilitási vizsgálatokban és ezért nem tisztázott, hogy a vizsgálatokat a „Létező hatóanyag és a kapcsolódó kész termék stabilitási vizsgálatának irányelvében (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)” meghatározott követelmények szerint 25 °C/60%-os relatív páratartalom mellett végezték-e el¹⁵. Az termékre vonatkozó elfogadott állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója 6.4 pontja alapján a termék esetében nem szükséges különleges tárolási óvintézkedés. A készítmény tárolási óvintézkedéseire vonatkozó ezen hiányosságok történelmi adatokon alapulnak, és az egyes tagállamok már a betérjesztés előtt jóváhagyták. A betérjesztési eljárás során további adatokat nem biztosítottak. Habár nem tisztázott, hogy a stabilitási adatok ellenőrzött körülmények között jöttek létre, vagy sem, de ismert, hogy a hatóanyag-tartalomban szignifikáns változás nem következik be, és tény, hogy a történelmi adatok alapján a készítmény felhasználhatósági ideje 3 év volt, így az adatokat megfelelőnek tekintették a kész termék 2 éves felhasználhatóságának alátámasztása tekintetében a MAH javaslata alapján.

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

A CVMP átfogó következtetései a felülvizsgálat után

A kezdeti vizsgálati eljárás során benyújtott lényeges információkat és a MAH által előterjesztett felülvizsgálat részletes indoklásait áttekintve a Bizottság megállapította, hogy a korábbi CVMP állásfoglalást az alábbiak szerint kell módosítani:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, 6.3 pont:

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 év.

Az utasítások szerint felhasználható az ivóvízben/tejpótlóban való feloldást követően: 24 óra.

Egyadagos kiszerelés (tasakok) esetén:

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: azonnal felhasználandó.

Többadagos kiszerelés (üveg, zacskó) esetén:

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 nap.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a CVMP megvizsgálta a beterjesztés hatályát, amely az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalására, a címkeszöveg és a használati utasítás harmonizációjára terjedt ki;
- a CVMP áttekintette a forgalombahozatali engedély jogosultja által javasolt termékjellemzők összefoglalását, címkeszöveget és használati utasítást, és megvizsgálta a benyújtott adatok összességét;

a CVMP javasolta az I. mellékletben felsorolt Girolan és kapcsolódó nevek forgalombahozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a vonatkozó állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

III. sz. melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás

1. SZ. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

(Az állatgyógyászati készítmény fantázianeve)

Por ivóvízbe/tejbe keveréshez sertések, borjak, csirkék és nyulak részére

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 g tartalmaz:

Hatóanyag:

Apramicin552 000 NE* (apramicin-szulfát formájában)

* NE – nemzetközi egység

Segédanyagok:

Nincsenek.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por ivóvízbe/tejbe keveréshez.

Világos vagy közepesen barna szemcsés por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Sertés (elválasztott malacok), kifejlett bendőflórával nem rendelkező borjak, (brojler) csirke és házinyúl.

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Sertés (elválasztott malacok):

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz kezelésére.

Kifejlett bendőflórával nem rendelkező borjak:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz és *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) klinikai kitérésének kezelésére. A kezelést az érintett *Salmonella* szerotípusok kimutatásának előzetes megerősítésére, illetve legalább a szerotípus jelenlétét megerősítő, rendelkezésre álló járványtani adatokra alapozva kell megkezdeni.

Csirke:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott kólibacillózis kezelésére.

Nyúl:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz kezelésére és metafilaxisára. A termék alkalmazása előtt igazolni kell a betegség jelenlétét az állományban.

4.3 Ellenjavallatok

Apramicin-túlérzékenység esetén nem alkalmazható.

Kifejlett bendőflórával rendelkező borjaknál nem alkalmazható.

Vesebetegségben szenvedő állatoknál nem alkalmazható.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Nincsenek.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazását az állatállományból kitenyésztett baktériumok érzékenységi vizsgálatának eredményeire alapozva kell megkezdeni. Amennyiben ez nem lehetséges, a kezelést a célbaktériumok érzékenységről a helyi (regionális, telep szintű) járványtani ismeretekre kell alapozni. Amennyiben a *Salmonella Dublin* jelenlétét a gazdaság állatállományában megállapították, felügyelő intézkedését kell bevezetni, beleértve a betegség jelenlétének folyamatos ellenőrzését, a vakcinázást, a biológiai biztonságot és az állatforgalom korlátozását is. Amennyiben rendelkezésre állnak, be kell tartani a nemzeti védekezési programokat!

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalójában megadott utasításoktól eltérő használata növelheti az apramicinre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát, és csökkentheti az aminoglikozidokkal végzett kezelés hatékonyságát a lehetséges keresztrezisztencia következtében.

Az állatgyógyászati készítmény használata során figyelembe kell venni a hivatalos nemzeti és regionális antimikrobiális irányelveket.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az apramicinnel, illetve bármely egyéb aminoglikoziddal szembeni ismert túlérzékenységgel rendelkező embereknek kerülniük kell a termékkel való érintkezést.

A termék bőrrel érintkezés, illetve szembe jutás esetén irritációt okozhat és szenzibilizációt válthat ki.

A gyógyszerezett itatóvíz/tej elkészítésekor kerülni kell a por szembe jutását, bőrre és nyálkahártyára kerülését, illetve a belégzést!

A termék kezelésekor védőkesztyűből, védőmaszkból, zárt védőszemüvegből és védőruházatból álló egyéni védőfelszerelést kell viselni.

Használat után kezet kell mosni!

Szembe jutás esetén az érintett területet bő mennyiségű vízzel kell leöblíteni. Bőrrel való érintkezést követően alaposan le kell mosni az érintett bőrfelületet szappannal és vízzel! Amennyiben az irritáció huzamos ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni!

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Amennyiben az expozíciót követően tünetek, így pl. bőrkiütés jelentkezik, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét. Az arc, az ajkak és a szemhéjak duzzanata, illetve a nehézlégzés súlyosabb tünetnek minősül, sürgősségi orvosi beavatkozást igényel.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Nem ismertek.

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Sertés:

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt kocáknál vemhesség és szoptatás idején. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Szarvasmarha:

Vemhesség és szoptatás ideje alatt alkalmazása nem javallt!

Nyúl:

Az apramicin a vemhesség 6. napjától a vemhesség 18. napjáig szájon át történő alkalmazását követően (a terápiás adagnál kisebb adagokat is beleértve) magzatkárosító hatást igazoltak. Vemhesség ideje alatt nem alkalmazható.

Csirke:

Tojótyúkknál és a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben nem alkalmazható.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az aminoglikozidok hátrányosan befolyásolhatják a vese működését. Amennyiben az aminoglikozidokat vesekárosodásban szenvedő, vagy a veseműködést negatívan befolyásoló gyógyszerekkel kezelt állatoknak adják, fennáll a mérgezés veszélye.

Az aminoglikozidok neuromuscularis blokádot okozhatnak. Ezért a kezelt állatok altatásakor ezt az esetleges hatást is figyelembe kell venni.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Alkalmazási mód:

Ivóvízbe keverve alkalmazandó. A hatékonyság csökkenésének elkerülésére az itató-rendszernek tisztának és rozsdától mentesnek kell lennie.

Borjak esetében tejbe, illetve tejpótló takarmányba is bekeverhető.

Adagolás:

Sertés:

12 500 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 22,5 mg terméknek felel meg) 7 egymást követő napon keresztül.

Borjú:

40 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 72 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

Csirke:

80 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 144 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

Nyúl:

20 000 NE apramicin-szulfát testtömeg kilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 36 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

A gyógyszeres ivóvíz fogyasztása az állatok klinikai állapotától függ. A helyes adagolás érdekében az állatgyógyászati készítmény koncentrációját ennek megfelelően kell beállítani.

A helyes adag megállapításához a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az aluladagolás elkerülése érdekében.

A gyógyszeres itatóvíz mellett az állatok nem férhetnek hozzá más itatóvíz-forrásokhoz! A gyógyszeres vizet 24 óránként ki kell cserélni! A készítményt tejbe, illetve az elkészített tejpótló takarmányba közvetlenül felhasználás előtt kell bekeverni!

A csökkent vízfogyasztású állatok, illetve nem kielégítő általános állapot esetén az állatokat parenterálisan kell kezelni.

Az 1 l ivóvízhez vagy tejhez keverendő gyógyszer mennyiségét (mg) a következő képlet alapján kell meghatározni:

$$\frac{\text{Adag (mg termék/ttkg/nap)} \times \text{kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás (liter/állat)}} = \text{mg termék itatóvíz/tej literenként}$$

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Sertés: Sertéseknek a terápiás adag kilencszeresét 28 napon keresztül az ivóvízbe keverve nem kívánatos reakciót nem tapasztaltak

Borjú: Borjaknak az ampramicint tejpótló takarmányban adagolták öt napon keresztül, 120 mg/ttkg dózisban. Mérgezésre utaló tüneteket nem figyeltek meg.

Csirke: 1000 mg/ttkg egyszeri szájon át történő adagolása mellett csirkénél elhullást nem figyeltek meg. Csirkének a terápiás adag ötszörösével 15 napon keresztül történő adagolása során nemkívánatos reakciót nem tapasztaltak. A mérgezés a következő tünetekről ismerhető fel: lágy széklet, hasmenés, hányás (testtömegvesztés, anorexia), vesekárosodás és központi idegrendszeri hatások (csökkent aktivitás, reflexkiesés, görcsök stb.).

Tilos az ajánlott adagot túllépni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

Borjú:

Hús és egyéb ehető szövetek: 28 nap.

Csirke:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojás termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett. Nem alkalmazható a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben.

Nyúl:

Hús és : nulla nap.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Belsőrendszeri fertőzés elleni szerek, antibiotikumok.

Állatgyógyászati ATC kód: QA07AA92.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Az apramicin egy széles spektrumú baktericid aminoglikozid antibiotikum, mely hatását a kis (30S) riboszóma alegységhez kötődve fejti ki, gátolva a baktérium fehérjeszintézisét és megzavarva a sejtmembrán átjárhatóságát. Az apramicin Gram-negatív baktériumok (*Salmonella* és *Escherichia coli*) ellen hatékony.

Rezisztenciamechanizmusok: Különböző aminoglikozid 3-N acetiltranszferáz enzimeket (AAC-3) hoztak összefüggésbe apramicin rezisztenciával. Ezek az enzimek különböző keresztrezisztenciákat váltanak ki egyéb aminoglikozidokkal szemben. Egyes *Salmonella* Typhimurium DT104 törzsek a béta-laktám, sztreptomicin, tetraciklin és szulfonamid rezisztenciájuk mellett apramicin rezisztens konjugatív plazmidot is hordoznak. Az apramicin rezisztenciát a ko-szelekció (az apramicin rezisztencia ugyanabban mobilis genetikai elemben helyezkedik el, mint az egyéb rezisztens törzsek az *Enterobacteriaceae*-ban) és a keresztrezisztencia (*pl.* Gentamicinnel) befolyásolhatja.

A kromoszóma rezisztencia által létrejött rezisztencia a legtöbb aminoglikozid esetében minimális.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Az apramicin szájon át történő adagolása egyes bélrendszeri bakteriális fertőzések esetében alkalmazandó; az apramicin rosszul szívódik fel, ami azonban fiatal állatokban és a sérült nyálkahártya-barrierrel rendelkező állatokban fokozódhat.

Felszívódás

Újszülött állatokban felszívódása fokozódhat, ami azonban az élet első heteiben csökkenhet.

Borjú: A szérumszintek hozzávetőlegesen 6 óra alatt érik el 2,4 µg/ml-es csúcs koncentrációjukat 40 mg/ttkg apramicin szájon át történő adagolását követően.

Eloszlás, biológiai átalakulás, kiválasztás:

Az apramicin aktív formájában elsősorban a bélsárral választódik ki, vizelettel csak kis mennyiségben.

Sertés: Az állatokban az apramicin csak kis mennyiségben metabolizálódik.

10 kg testtömegű sertéseknek ¹⁴C apramicin beadását követően változatlan formában 83% volt visszamérhető a bélsárból és 4% a vizeletből.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nincsenek.

6.2 Főbb inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 év.

A használati utasításnak megfelelően ivóvízben/tejpótló takarmányban való feloldását követően felhasználható: 24 óra.

Egyadagos kiszerelés (tasakok):

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: azonnal felhasználandó.

Többadagos kiszerelés (palack és zsák):

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

4-rétegű polietilén-tereftalát (PET)/polietilén/alumínium fólia/surlyn ionomer tasak hő- és nyomóhegesszállal lezárva. Tasakonként 1 x 10⁶ NE apramicin-szulfátot és 1,8 g terméket tartalmaz. A tasakok 50 tasakot tartalmazó kartondobozokban kerülnek kiszerelésre.

4-rétegű polietilén-tereftalát (PET)/polietilén/alumínium fólia/surlyn ionomer tasak hő- és nyomóhegesszállal lezárva. Tasakonként 2 x 10⁶ NE apramicin-szulfátot és 3,6 g terméket tartalmaz. A tasakok 50 tasakot tartalmazó kartondobozokban kerülnek kiszerelésre.

Nagy sűrűségű polietilén palack polipropilén csavaros kupakkal. Palackonként 50×10^6 NE apramicin-szulfátot és 91 g terméket tartalmaz.

Lapos aljú, laminált papírzsák nyomó-és hőhegesztőpofákkal lezárva. Zsákonként 1000×10^6 NE apramicin-szulfátot és 1812 g terméket tartalmaz.

Előfordulhat, hogy nem minden kisserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A tagállam tölti ki.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

A tagállam tölti ki.

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki.

10 A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki.

A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK

A tagállam tölti ki.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz (tasak)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<Fantázianév>

Por ivóvízbe/tejbe keveréshez sertések, borjak, csirkék és nyulak részére
Apramicin(-szulfát)

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

1 g 552 000 NE apramicint tartalmaz (apramicin-szulfát formájában)

3. GYÓGYSZERFORMA

Por ivóvízbe/tejbe keveréshez

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

50 tasak

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés, borjú, házityúk és házinyúl.

6. JAVALLAT(OK)

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

Borjú:

Hús és egyéb ehető szövetek: 28 nap.

Csirke:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojás termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett. Nem alkalmazható a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben.

Nyúl:

Hús és egyéb ehető szövetek: Nulla nap.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK), HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

Lejárat: {hónap/év}

Hígítását követően 24 órán belül felhasználandó.

Felnyitás után azonnal felhasználandó.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A tagállam tölti ki.

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

A tagállam tölti ki.

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

**A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Tasak

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<Az állatgyógyászati készítmény fantázianeve>

Por ivóvízbe/tejbe keveréshez sertések, borjak, csirkék és nyulak részére

Apramicin(-szulfát)

2. A HATÓANYAG(OK) MENNYISÉGE

1 g 552 000 IU apramicint tartalmaz (apramicin-szulfát formájában)

3. A TARTALOM TÖMEGE, TÉRFOGATA VAGY ADAGSZÁMA

1 x 10⁶ NE

2 x 10⁶ NE

4. ALKALMAZÁSI MÓD(OK)

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

Borjú:

Hús és egyéb ehető szövetek: 28 nap.

Csirke:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojás termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett. Nem alkalmazható a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben..

Nyúl:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

7. LEJÁRATI IDŐ

LEJÁRATI IDŐ: {hónap/év}

Hígítását követően 24 órán belül felhasználandó.

Felnyitás után azonnal felhasználandó.

8. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK - KOMBINÁLT CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Palack (kihajtható címke) és zsák (címke)

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: *A tagállam tölti ki.*

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó: *A tagállam tölti ki.*

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<Az állatgyógyászati készítmény fantázianeve>

Por ivóvízbe/tejbe keveréshez sertések, borjak, csirkék és nyulak részére
Apramicin(-szulfát)

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

1 g 552 000 IU apramicint tartalmaz (apramicin-szulfát formájában)
Világos vagy közepesen barna szemcsés por.

4. GYÓGYSZERFORMA

Por ivóvízbe/tejbe keveréshez

5. KISZERELÉSI EGYSÉG

50 x 10⁶ NE (palack)
1000 x 10⁶ NE (zsák)

6. JAVALLATOK

Sertés (elválasztott malacok):

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz kezelésére.

Kifejlett bendőflórával nem rendelkező borjak:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz és *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) klinikai kitöréseinek kezelésére. A kezelést az érintett *Salmonella* szerotípusok kimutatásának előzetes megerősítésére, illetve legalább a szerotípus jelenlétét megerősítő, rendelkezésre álló járványtani adatokra alapozva kell megkezdeni.

Csirke:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott kólibacillózis kezelésére.

Nyúl:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz kezelésére és metafilaxisára. A termék alkalmazása előtt igazolni kell a betegség jelenlétét az állományban.

7. ELLENJAVALLATOK

Apramicin-túlérzékenység esetén nem alkalmazható.

Kifejlett bendőflórával rendelkező borjaknál nem alkalmazható.

Vesebetegségben szenvedő állatoknál nem alkalmazható.

8. MELLÉKHATÁSOK

Nem ismertek.

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

9. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés (elválasztott malacok), kifejlett bendőflórával nem rendelkező borjak, (brojler) csirke és házinyúl.

10. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Alkalmazási mód:

Ivóvízbe keverve alkalmazandó. A hatékonyság csökkenésének elkerülése az itató-rendszernek tisztának és rozsdától mentesnek kell lennie.

Borjak esetében tejbe, illetve tejpótló takarmányba is bekeverhető.

Adagolási mennyiségek:

Sertés:

12 500 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 22,5 mg terméknek felel meg) 7 egymást követő napon keresztül.

Borjú:

40 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 72 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

Csirke:

80 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 144 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

Nyúl:

20 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 36 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

11. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

A gyógyszeres ivóvíz fogyasztása az állatok klinikai állapotától függ. A helyes adagolás érdekében az állatgyógyászati készítmény koncentrációját ennek megfelelően kell beállítani.

A helyes adag megállapításához a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az aluladagolás elkerülése érdekében.

A gyógyszeres itatóvíz mellett az állatok nem férhetnek hozzá más itatóvíz forrásokhoz! A gyógyszeres vizet 24 óránként ki kell cserélni! A készítményt tejbe, illetve az elkészített tejpótló takarmányba közvetlenül felhasználás előtt kell bekeverni!

A csökkent vízfogyasztású állatok, illetve, nem kielégítő általános állapot esetén az állatokat parenterálisan kell kezelni.

Az 1 l ivóvízhez vagy tejhez keverendő gyógyszer mennyiséget (mg) a következő képlet alapján kell meghatározni:

$$\frac{\text{Adag (mg termék/ttkg/nap)} \times \text{kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás (liter/állat)}} = \text{mg termék itatóvíz/tej literenként}$$

12. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

Borjú:

Hús és egyéb ehető szövetek: 28 nap.

Csirke:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojás termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett. Nem alkalmazható a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben.

Nyúl:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

13. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a csomagoláson az EXP (LEJÁRATI IDŐ) kifejezés után feltüntetett lejárat időn belül szabad felhasználni! A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

14. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazását az állatállományból kitenyésztett baktériumok érzékenységi vizsgálatának eredményeire alapozva kell megkezdni. Amennyiben ez nem lehetséges, a kezelést a célbaktériumok érzékenységéről a helyi (regionális, telep szintű) járványtani ismeretekre kell alapozni. Amennyiben a *Salmonella Dublin* jelenlétét a gazdaság állatállományában megállapították, felügyelő intézkedését kell bevezetni, beleértve a betegség jelenlétének folyamatos ellenőrzését, a vakcinázást, a

biológiai biztonságot és az állatforgalom korlátozását is. Amennyiben rendelkezésre állnak, be kell tartani a nemzeti védekezési programokat!

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalójában megadott utasításoktól eltérő használata növelheti az apramicinre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát, és csökkentheti az aminoglikozidokkal végzett kezelés hatékonyságát a lehetséges keresztrezisztencia következtében.

Az állatgyógyászati készítmény használata során figyelembe kell venni a hivatalos nemzeti és regionális antimikrobiális irányelveket.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

Az apramicinnel, illetve bármely egyéb aminoglikoziddal szembeni ismert túlérzékenységgel rendelkező embereknek kerülniük kell a termékkel való érintkezést.

A termék bőrrel érintkezés, illetve szembe jutás esetén irritációt okozhat és szenzibilizációt válthat ki.

A gyógyszerezett itatóvíz/tej elkészítésekor kerülni kell a por szembe jutását, bőrre és nyálkahártyára kerülését, illetve a belégzést!

A termék kezelésekor védőkesztyűből, védőmaszkból, zárt védőszemüvegből és védőruházatból álló egyéni védőfelszerelést kell viselni.

Használat után kezet kell mosni!

Szembe jutás esetén az érintett területet bő mennyiségű vízzel kell leöblíteni. Bőrrel való érintkezést követően alaposan le kell mosni az érintett bőrfelületet szappannal és vízzel! Amennyiben az irritáció huzamos ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni!

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Amennyiben az expozíciót követően tünetek, így pl. bőrkiütés jelentkeznek, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét. Az arc, az ajkak és a szemhéjak duzzanata, illetve a nehézlégzés súlyosabb tünetnek minősül, sürgősségi orvosi beavatkozást igényel.

Vemhesség és laktáció:

Sertés:

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt kocáknál vemhesség és szoptatás idején.

Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Szarvasmarha:

Vemhesség és szoptatás ideje alatt alkalmazása nem javallt!

Nyúl:

Az apramicin a vemhesség 6. napjától a vemhesség 18. napjáig szájon át történő alkalmazását követően (a terápiás adagnál kisebb adagokat is beleértve) magzatkárosító hatást igazoltak. Vemhesség ideje alatt nem alkalmazható.

Tojásrakás:

Csirke:

Tojótyúkornál és a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben nem alkalmazható.

Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók:

Az aminoglikozidok hátrányosan befolyásolhatják a vese működését. Amennyiben az aminoglikozidokat vesekárosodásban szenvedő, vagy a veseműködést negatívan befolyásoló gyógyszerekkel kezelt állatoknak adják, fennáll a mérgezés veszélye.

Az aminoglikozidok neuromuscularis blokádot okozhatnak. Ezért a kezelt állatok altatásakor ezt az esetleges hatást is figyelembe kell venni.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Sertés: Sertéseknek a terápiás adag kilencszeresét 28 napon keresztül az ivóvízbe keverve nem kívánatos reakciót nem tapasztaltak.

Borjú: Borjaknak az apramicint tejpótló takarmányban adagolták öt napon keresztül, 120 mg/ttkg dózisban. Mérgezésre utaló tüneteket nem figyeltek meg.

Csirke: 1000 mg/ttkg egyszeri szájon át történő adagolása mellett csirkénél elhullást nem figyeltek meg. Csirkéknek a terápiás adag ötszörösével 15 napon keresztül történő adagolása során nem kívánatos reakciót nem tapasztaltak. A mérgezés a következő tünetekről ismerhető fel: lágy széklet, hasmenés, hányás (testtömegvesztés, anorexia), vesekárosodás és központi idegrendszeri hatások (csökkent aktivitás, reflexkiesés, görcsök stb.).
Tilos az ajánlott adagot túllépni.

Összeférhetetlen anyagok:

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

15. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK KEZELÉSÉRE, MEGSEMMISÍTÉSÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK

Az állatgyógyászati készítmény nem kerülhet a szennyvízbe, vagy a háztartási hulladékba!
Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

16. CÍMKE UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

<ÉÉÉÉ/HH/NN>
A tagállam tölti ki.

17. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

A közvetlen csomagolás jellege és elemei:

4-rétegű polietilén-tereftalát (PET)/polietilén/alumínium fólia/surlyn ionomer tasak hő- és nyomóhegessztéssel lezárva. Tasakonként 1×10^6 NE apramicint és 1,8 g terméket tartalmaz. A tasakok 50 tasakot tartalmazó kartondobozokban kerülnek kiszerezésre.

4-rétegű polietilén-tereftalát (PET)/polietilén/alumínium fólia/surlyn ionomer tasak hő- és nyomóhegessztéssel lezárva. Tasakonként 2×10^6 NE apramicint és 3,6 g terméket tartalmaz. A tasakok 50 tasakot tartalmazó kartondobozokban kerülnek kiszerezésre.

Nagy sűrűségű polietilén palack polipropilén csavaros kupakkal. Palackonként 50×10^6 NE apramicint és 91 g terméket tartalmaz.

Lapos aljú, laminált papírsák nyomó- és hőhegessztőpofákkal lezárva. Zsákonként 1000×10^6 NE apramicint és 1812 g terméket tartalmaz.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

18. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

19. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK
--

Gyermekek előtt gondosan el kell zárni!

20. LEJÁRATI IDŐ

LEJÁRATI IDŐ: {hónap/év}

Hígítását követően 24 órán belül felhasználandó.

Felnyitás követően 28 nap belül felhasználandó.

21. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

A tagállam tölti ki.

22. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

(tasak)

HASZNÁLATI UTASÍTÁS:
(Az állatgyógyászati készítmény fantázianeve)
Por ivóvízbe/tejbe keveréshez sertések, borjak, csirkék és nyulak részére

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: A tagállam tölti ki.

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó: A tagállam tölti ki.

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<Fantázianév>

552 000 NE/g Por ivóvízbe/tejbe keveréshez sertések, borjak, csirkék és nyulak részére

Apramicin(-szulfát)

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

1 g készítmény 552 000 NE apramicint tartalmaz (apramicin-szulfát formájában).

Világos vagy közepesen barna szemcsés por.

4. JAVALLAT(OK)

Sertés (elválasztott malacok):

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz kezelésére.

Kifejlett bendőflórával nem rendelkező borjak:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritis és *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) klinikai kitöréseinek kezelésére. A kezelést az érintett *Salmonella* szerotípusok kimutatásának előzetes megerősítésére, illetve legalább a szerotípus jelenlétét megerősítő, rendelkezésre álló járványtani adatokra alapozva kell megkezdeni.

Csirke:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott kólibacillózis kezelésére.

Nyúl:

Apramicinre érzékeny *Escherichia coli* által okozott bakteriális enteritisz kezelésére és metafilaxisára. A termék alkalmazása előtt igazolni kell a betegség jelenlétét az állományban.

5. ELLENJAVALLATOK

Apramicin-túlérzékenység esetén nem alkalmazható.

Kifejlett bendőflórával rendelkező borjaknál nem alkalmazható.

Vesebetegségben szenvedő állatoknál nem alkalmazható.

6. MELLÉKHATÁSOK

Nem ismertek.

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés (elválasztott malacok), kifejezett bendőflórával nem rendelkező borjak, (broiler) csirke és nyúl.

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Alkalmazási mód:

Ivóvízbe keverve alkalmazandó. A hatásosság csökkenésének elkerülésére az itatórendszernek tisztának és rozsdától mentesnek kell lennie.

Borjak esetében tejbe, illetve tejpótló takarmányba is bekeverhető.

Adagolás:

Sertés:

12 500 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 22,5 mg terméknek felel meg) 7 egymást követő napon keresztül.

Borjú:

40 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 72 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

Csirke:

80 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 144 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

Nyúl:

20 000 NE apramicin-szulfát testtömegkilogrammonként (ami testtömegkilogrammonként 36 mg terméknek felel meg) 5 egymást követő napon keresztül.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

A gyógyszeres ivóvíz fogyasztása az állatok klinikai állapotától függ. A helyes adagolás érdekében az állatgyógyászati készítmény koncentrációját ennek megfelelően kell beállítani.

A helyes adag megállapításához a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az aluladagolás elkerülése érdekében.

A gyógyszeres itatóvíz mellett az állatok nem férhetnek hozzá más itatóvíz-forrásokhoz! A gyógyszeres vizet 24 óránként ki kell cserélni! A terméket tejbe, illetve az elkészített tejpótló takarmányba közvetlenül felhasználás előtt kell bekeverni!

A csökkent vízfogyasztású állatok, illetve nem kielégítő általános állapot esetén az állatokat parenterálisan kell kezelni.

Az 1 l ivóvízhez, vagy tejhez keverendő gyógyszer mennyiséget (mg) a következő képlet alapján kell meghatározni:

$$\frac{\text{Adag(mg termék/ttkg/nap)} \times \text{kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás (liter/állat)}} = \text{mg termék itatóvíz/tej literenként}$$

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

Borjú:

Hús és egyéb ehető szövetek: 28 nap.

Csirke:

Hús és egyéb ehető szövetek: nulla nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojás termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett. Nem alkalmazható a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben. .

Nyúl:

Hús és egyéb ehető szövetek: Nulla nap.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a csomagoláson az EXP (LEJÁRATI IDŐ) kifejezés után feltüntetett lejáratidőn belül szabad felhasználni! A lejáratidő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tartály első felbontása után felhasználható: azonnal felhasználandó. Az utasításoknak megfelelően itatóvízben/tejpótló takarmányban való hígítása után felhasználható: 24 óra.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazását az állatállományból kitenyészett baktériumok érzékenységi vizsgálatának eredményeire alapozva kell megkezdni. Amennyiben ez nem lehetséges, a kezelést a célbaktériumok érzékenységéről a helyi (regionális, telep szintű) járványtani ismeretekre kell alapozni. Amennyiben a *Salmonella Dublin* jelenlétét a gazdaság állatállományában megállapították, felügyelő intézkedését kell bevezetni, beleértve a betegség jelenlétének folyamatos ellenőrzését, a vakcinázást, a biológiai biztonságot és az állatforgalom korlátozását is. Amennyiben rendelkezésre állnak, be kell tartani a nemzeti védekezési programokat!

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalójában megadott utasításoktól eltérő használata növelheti az apramicinre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát, és csökkentheti az aminoglikozidokkal végzett kezelés hatékonyságát a lehetséges kereszt-rezisztencia következtében.

Az állatgyógyászati készítmény használata során figyelembe kell venni a hivatalos nemzeti és regionális antimikrobiális irányelveket.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

Az apramicinnel, illetve bármely egyéb aminoglikoziddal szembeni ismert túlérzékenységgel rendelkező embereknek kerülniük kell a termékkel való érintkezést.

A termék bőrrel érintkezés, illetve szembe jutás esetén irritációt okozhat és szenzibilizációt válthat ki.

A gyógyszerezett itatóvíz/tej elkészítésekor kerülni kell a termék szembe jutását, bőrre és nyálkahártyára kerülését, illetve a belégzést!

A termék kezelésekor védőkesztyűből, védőmaszkból, zárt védőszemüvegből és védőruházatból álló egyéni védőfelszerelést kell viselni.

Használat után kezet kell mosni!

Szembe jutás esetén az érintett területet bő mennyiségű vízzel kell leöblíteni. Bőrrel való érintkezést követően alaposan le kell mosni az érintett bőrfelületet szappannal és vízzel! Amennyiben az irritáció huzamos ideig fennáll, orvoshoz kell fordulni!

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Amennyiben az expozíciót követően tünetek, így pl. bőrkiütés jelentkezik, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét. Az arc, az ajkak és a szemhéjak duzzanata, illetve a nehézlégzés súlyosabb tünetnek minősül, sürgősségi orvosi beavatkozást igényel.

Vemhesség és laktáció:

Sertés:

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt kocáknál vemhesség és szoptatás idején.

Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Szarvasmarha:

Vemhesség és szoptatás ideje alatt alkalmazása nem javallt!

Nyúl:

Az apramicin a vemhesség 6. napjától a vemhesség 18. napjáig szájon át történő alkalmazását követően (a terápia adagnál kisebb adagokat is beleértve) magzatkárosító hatást igazoltak. Vemhesség ideje alatt nem alkalmazható.

Tojásrakás:

Csirke:

Tojótyúkoknak és a tojástermelés kezdete előtti 4 hétben nem alkalmazható.

Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók:

Az aminoglikozidok hátrányosan befolyásolhatják a vese működését. Amennyiben az aminoglikozidokat vesekárosodásban szenvedő, vagy a veseműködést negatívan befolyásoló gyógyszerekkel kezelt állatoknak adják, fennáll a mérgezés veszélye.

Az aminoglikozidok neuromuscularis blokádot okozhatnak. Ezért a kezelt állatok altatásakor ezt az esetleges hatást is figyelembe kell venni.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Sertés: Sertéseknek a terápiás adag kilencszeresét 28 napon keresztül az ivóvízbe keverve nem kívánatos reakciót nem tapasztaltak

Borjú: Borjaknak az apramicint tejpótló takarmányban adagolták öt napon keresztül, 120 mg/ttkg dózisban. Mérgezésre utaló tüneteket nem figyeltek meg.

Csirke: 1000 mg/ttkg egyszeri szájon át történő adagolása mellett csirkéknél elhullást nem figyeltek meg. Csirkéknek a terápiás adag ötszörösével 15 napon keresztül történő adagolása során nem kívánatos reakciót nem tapasztaltak. A mérgezés a következő tünetekről ismerhető fel: lágy széklet, hasmenés, hányás (testtömegvesztés, anorexia), vesekárosodás és központi idegrendszeri hatások (csökkent aktivitás, reflexkiesés, görcsök stb.).

Tilos az ajánlott adagot túllépni.

Összeférhetetlen anyagok:

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK KEZELÉSÉRE, MEGSEMMISÍTÉSÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK

Az állatgyógyászati készítmény nem kerülhet a szennyvízbe, vagy a háztartási hulladékba!

Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

<ÉÉÉÉ/HH/NN>

A tagállam tölti ki.

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

A közvetlen csomagolás jellege és elemei:

4-rétegű polietilén-tereftalát (PET)/polietilén/alumínium fólia/surlyn ionomer tasak hő- és nyomóhegesztéssel lezárva. Tasakonként 1×10^6 NE apramicint és 1,8 g terméket tartalmaz. A tasakok 50 tasakot tartalmazó kartondobozokban kerülnek kiszerezésre.

4-rétegű polietilén-tereftalát (PET)/polietilén/alumínium fólia/surlyn ionomer tasak hő- és nyomóhegesztéssel lezárva. Tasakonként 2×10^6 NE apramicint és 3,6 g terméket tartalmaz. A tasakok 50 tasakot tartalmazó kartondobozokban kerülnek kiszerezésre.

Nagy sűrűségű polietilén palack polipropilén csavaros kupakkal. Palackonként 50×10^6 NE apramicint és 91 g terméket tartalmaz.

Lapos aljú, laminált papírzsák nyomó-és hőhegesztőpofákkal lezárva. Zsákonként 1000×10^6 NE apramicint és 1812 g terméket tartalmaz.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.