

Anness I

**Lista ta' ismijiet, għamliet farmaċewtiċi, qawwiet tal-prodott
medicinali veterinarju, speċi ta' annimal, mnejn jingħata, id-
detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati
Membri**

Stat Membru UE/ŻEE	Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' l-annimal	Mnejn għandu jingħata
Id-Danimarka	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramycin sulfate	Apramycin sulfate 333 mg/ml ekwivalenti għal apramycin 230 mg/ml	Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb	Għoġġiela, qżieqeż	Orali
Franza	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVABLE	Apramycin sulfate	1 g ta' trab fih 1 g ta' apramycin (bħala sulfate)	Trab għal soluzzjoni għax- xorb	Għoġġiela, qżieqeż, fniek	Orali
Il-Ġermanja	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)	Apramycin sulfate	1 g ta' trab fih 500 mg ta' apramycin bħala apramycin sulfate fi 2.2 mL ekwivalenti għal 1 g ta' trab	Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb	Qżieqeż (majjalini u dawk li qed jikbru)	Orali
L-Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycin sulfate	100% w/w	Trab għal soluzzjoni orali	Għoġġiela, qżieqeż, tigieġ	Orali

Stat Membru UE/ŻEE	Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' l-annimal	Mnejn għandu jingħata
L-Italja	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	Apramycin sulfate	100 g ta' trab fih 100 g ta' apramycin sulfate	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqeż, Broilers, Fniek	Orali
II-Portugall	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	Apramycin sulfate	Apramycin sulfate ekwivalenti għal 50 g ta' attività ta' apramycin f'kull flixxun. Apramycin sulfate ekwivalenti għal 1000 g ta' attività ta' apramycin f'kull borża.	Trab għal soluzzjoni orali	Għoġġiela, qżieqeż, tiġieġ	Orali
Spanja	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramycin sulfate	Apramycin sulfate ekwivalenti għal 50 g ta' attività ta' apramycin f'kull flixxun. Apramycin sulfate ekwivalenti għal 1000 g ta' attività ta' apramycin f'kull borża.	Trab għal soluzzjoni orali	Baqar, qżieqeż, tiġieġ, fniek	Orali

Stat Membru UE/ŻEE	Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' l-annimal	Mnejn għandu jingħata
L-Olanda	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramycin sulfate	100%	Trab għal għoti orali	Għoġġiela preruminanti, qżieqez, broilers	Orali
Ir-Renju Unit	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycin sulfate	Apramycin sulfate ekwivalenti għal 50 g ta' attività ta' apramycin f'kull flixkun. Apramycin sulfate ekwivalenti għal 1 g ta' attività ta' apramycin f'kull qartas. Apramycin sulfate ekwivalenti għal 1000 g ta' attività ta' apramycin f'kull borża.	Trab għal soluzzjoni orali	Għoġġiela, Qżieqez, Tiġieġ	Orali

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Girolan u l-isem assoċjat tiegħu Apralan (Ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Girolan u l-isem assoċjat tiegħu Apralan huwa trab għall-użu f'ilma tax-xorb/ħalib li fih is-sulfat tal-apramicina bħala sustanza attiva. L-apramicina hija antibijotiku aminociklitol ta' spettru wiesa' prodott minn razza ta' *Streptomyces tenebrarius*. L-apramicina hija batteriċidali f'koncentrazzjonijiet minimi inibitorji (MICs) u hija effettiva kontra kemm batterji Gram negattivi kif ukoll Gram pożittivi u xi razez ta' mikoplażma.

Fl-24 ta' Ġunju 2016, Spanja ppreżentat notifika ta' referenza skont l-Artikolu 34 tad-Direttiva 2001/82/KE lill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini (l-Aġenzija) għal Girolan u l-isem assoċjat tiegħu Apralan. In-notifika ta' referenza kienet ibbażata fuq tħassib relatat ma' deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttiehdu mill-Istati Membri tal-UE li rriżultaw f'diskrepanzi fl-informazzjoni dwar il-prodott fir-rigward ta' eż. speċi fil-mira, indikazzjonijiet għall-użu, pożoloġija (dożaġġ u durata) u perjodi tal-irtirar. Il-Kumitat għall-Prodotti Mediciċnali għall-Użu Veterinarju (CVMP) intalab jaġhti l-opinjoni tiegħu dwar din il-kwistjoni u sabiex jarmonizza l-informazzjoni dwar il-prodott għal Girolan u l-isem assoċjat tiegħu Apralan (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ Girolan).

2. Diskussjoni dwar id-data disponibbli

Is-CVMP innota li matul l-informazzjoni dwar il-prodott ta' Girolan, is-sustanza attiva ġiet espressa bħala "g ta' attività ta' apramicina". Dan ma tqisx aċċettabbli, peress li l-qawwa tas-sustanza attiva għandha tiġi espressa f'IU/g ta' prodott, peress li l-assaġġ jiġi ddeterminat permezz ta' metodu mikrobijoloġiku. Abbażi ta' data tal-lott storika, ġiet stabbilita potenza fil-mira ta' 552,000 IU/g apramicina u r-referenzi kollha għal "g ta' attività ta' apramicina" fl-informazzjoni dwar il-prodott ġew sostituti bl-ekwivalenti f'IU/g ta' prodott. Barra minn hekk, f'xi Stati Membri, ġie awtorizzat strument tal-kejl għall-għoti ta' Girolan. Dan ukoll ma tqisx aċċettabbli, peress li d-dożaġġ skont il-piż tal-prodott tqies l-aktar xieraq f'termini ta' riproducibilità tad-doża u għalhekk kwalunkwe referenza għall-istrument tal-kejl tneħħiet mill-informazzjoni dwar il-prodott. Barra minn hekk, meta tiġi kkunsidrata d-data pprovduta u f'konformità man-"Nota għal gwida dwar il-bidu taż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediciċnali tal-forma tad-dożaġġ mitmuma (EMA/CVMP/453/01)¹", il-perjodu taż-żmien tal-ħżin tal-prodott mediciċnali għall-użu veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ, li kien ta' 3 snin, tnaqqas għal 18-il xahar.

Ħnieżer (qżieqeż miftuma)

Il-ħnieżer ġew awtorizzati bħala speċi fil-mira għall-prodotti kollha kkonċernati minn din il-proċedura ta' referenza, kif kienet l-indikazzjoni proposta, "Kura ta' enterite batterika kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għall-apramicina." Sabiex jappoġġjaha, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ipprova data *in vitro* dwar is-suxxettibbiltà u data klinika inkluż studji fuq il-post.

Il-valuri MIC₉₀ minn studju pan-Ewropew kbir ġew ikkalkulati għall-apramicina kontra *E. coli* mill-ħnieżer bħala 16 µg/ml. Din id-data hija konsistenti mal-letteratura ppubblikata. Ġie propost valur ta' limitu tat-tip selvaġġ ta' ≥32 µg/ml għal *E. coli* ta' oriġini mill-ħnieżer. Data riċenti ta' izolati kliniċi minn pajjiżi Ewropej differenti wriet li l-proporzjon ta' reżistenza ta' *E. coli* kontra l-apramicina qiegħed jiżdied. Xi studji indikaw perċentwali ta' reżistenza ta' 38% (data MIC) jew saħansitra oġġla għal diffużjoni tad-diska (sa 82.1%).

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

Fir-rigward tal-istudji fuq il-post, ġew ipprovduti tlieta u għoxrin prova bl-użu ta' Girolan trab solubbli għall-kura ta' kolibaċillożi wara l-ftim. Dawn il-provi saru fil-Greċja, fl-Italja, fi Spanja, fir-Renju Unit, fl-Istati Uniti u fil-Kanada. L-istudji analizzaw l-effett ta' dożaġġi tal-apramiċina bejn 3.45 mg/kg piż tal-ġisem (bw)/jum u 75 mg/kg bw/jum, permezz ta' ilma tax-xorb, matul 3, 5 jew 7 ijiem konsekuttivi. L-apramiċina ntweriet li hija effettiva kif tkejjlet minn żieda fil-piż tal-ġisem, titjib fl-effiċjenza tal-għalf, tnaqqis tar-rata tal-mortalità, u t-tnaqqis fis-severità tad-dijarea u tas-sinjali kliniċi. L-għoti ta' kuljum tal-apramiċina b'doża ta' 12,500 IU apramiċina għal kull kg bw (li tikkorrispondi għal 22.5 mg ta' prodott/kg bw), permezz ta' ilma tax-xorb, matul sebat ijiem intwera li huwa metodu effikaċi sabiex tiġi kkontrollata l-kolibaċillożi wara l-ftim fil-qżieq.

Għandu jiġi nnutat li f'xi Stati Membri Girolan kien awtorizzat ukoll għall-użu kontra *Salmonella* fil-ħnieżer, madankollu d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iddeċieda li jneħhi din l-indikazzjoni, peress li ma setgħetx tiġi appoġġjata. Is-CVMP aċċetta din it-tneħħija ta' *Salmonella*.

Fir-rigward tal-perjodu tal-irtirar, id-data dwar it-tnaqqis tar-residwi indikat li l-apramiċina ġeneralment ma tiġix assorbita tajjeb mill-imsaren wara għoti orali, li huwa konsistenti mal-informazzjoni disponibbli fil-letteratura ppubblikata. Għalhekk, il-perjodu tal-irtirar propost ta' żero jiem għal-laħam u l-ġewwieni tal-ħanżir ġie kkunsidrat aċċettabbli.

Għoġġiela preruminanti

L-għoġġiela ġew awtorizzati fid-Danimarka, fi Franza, fl-Irlanda, fin-Netherlands, fil-Portugall, fi Spanja u fir-Renju Unit. Biex jappoġġja l-indikazzjoni proposta, "Kura ta' enterite batterika kkawżata minn *Escherichia coli* u tifqigħat kliniċi minħabba *Salmonella enterica* sottospeċi *enterica* serotip Dublin suxxettibbli għall-apramiċina", id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ipprova data *in vitro* dwar is-suxxettibbiltà u data klinika inkluż studji fuq il-post.

Il-valuri MIC₉₀ minn studju pan-Ewropew kbir ġew ikkalkulati għall-apramiċina kontra *E. coli* mill-għoġġiela bħala 16 µg/ml. Din id-data hija konsistenti mal-informazzjoni disponibbli fil-letteratura ppubblikata. Ġie propost valur ta' limitu tat-tip selvaġġ ta' ≥32 µg/ml għal *E. coli* ta' oriġini mill-frat. Data ulterjuri ta' iżolati kliniċi minn pajjiżi Ewropej differenti wriet li l-proporzjon ta' rezistenza ta' *E. coli* kontra l-apramiċina huwa sa 12%.

Filwaqt li ġie kkunsidrat li r-razez ta' *Salmonella* ġeneralment huma suxxettibbli għall-apramiċina (MIC≤16 µg/ml) għandu jiġi nnutat li tifqigħat b'*Salmonella* b'sinjali kliniċi biss (fil-każ tal-għoġġiela, ikkawżati minn *Salmonella* Dublin) għandhom jiġu kkurati bl-apramiċina. Data addizzjonali pprovduta mill-2014 tindika li *Salmonella* Dublin kienet l-aktar suxxettibbli għall-apramiċina (96.5% tal-iżolati suxxettibbli għall-antimikrobiċi kollha fil-pannell, inkluż l-apramiċina).

Saru seba' provi bħala studju blind fil-Greċja, fl-Italja, fi Spanja u fir-Renju Unit. Dawn l-istudji involvew għoġġiela rġiel ta' madwar età ta' ġimgħa li ġew infettati b'mod naturali minn *E. coli* u/jew *Salmonella spp* L-apramiċina tingħata b'rata tad-doża ta' 0, 20, u 40 mg attività ta' apramiċina għal kull kg bw darba kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi. L-għoġġiela kollha ġew soġġetti għal eżami kliniku sħiħ kuljum għal tal-inqas l-ewwel ġimgħa ta' kull prova. L-apramiċina mogħtija mill-ħalq lill-għoġġiela darba kuljum għal ħamest ijiem b'20 mg apramiċina/kg bw jew b'40 mg apramiċina/kg bw kienet effettiva biex tnaqqas il-mortalità. L-għoġġiela li baqqu ħajjin fil-grupp ta' kontroll mhux ikkurati ma żidux il-piż fil-perjodu ta' tnax-il jum filwaqt li dawk li baqqu ħajjin fil-gruppi kkurati wrew żidiet konsiderevoli fiż-żieda medja fil-piż ta' kuljum. Il-punteġġ kliniku totali fil-grupp ta' 40 mg apramiċina/kg bw tjejb b'rata aktar mgħaġġla mill-grupp ta' 20 mg apramiċina/kg bw li tjejb b'rata aktar mgħaġġla mill-grupp ta' 0 mg apramiċina/kg bw. Il-batterji kollha iżolati mill-annimali kkurati u mhux ikkurati kienu sensitivi għal 16 µg/ml jew inqas ta' apramiċina. L-għoti orali ta' apramiċina b'20 mg/kg bw jew b'40 mg/kg bw matul ħamest ijiem konsekuttivi deher li kien effikaċi għall-kura tal-kolibaċillożi u tas-salmonellożi f'għoġġiela żgħira f'kondizzjonijiet fuq il-post.

Fir-rigward ta' *Salmonella*, saru serje ta' seba' u għoxrin esperiment ieħor fl-għoġġiela, li 15 minnhom kienu terapewtiċi u 12 profilattiċi. Dawn l-istudji involvew għoġġiela li kellhom jum sa tlett ijiem, li ġew sfidati b'mod esperimentali b'jew *Salmonella* Dublin jew *Salmonella typhimurium*, is-serotipi l-aktar frekwenti ta' *Salmonella spp* fi speċi bovini. Id-dożaġġi ta' bażi tal-apramiċina jew is-sulfat tal-apramiċina li ntuzaw kienu 0, 5.5, 11, 22 u/jew 44 mg/kg bw/jum matul 5 jew 10 ijiem konsekuttivi. Il-mortalità kienet il-kriterju prinċipali għall-effikaċja. Ir-riżultati miksuba minn dawn il-provi wrew li kemm għall-kura kif ukoll għall-prevenzjoni tas-salmonellożi sperimentali fl-għoġġiela, is-sulfat tal-apramiċina u l-baži tal-apramiċina għandhom l-istess prestazzjoni. Il-kura rriżultat f'rispons/doża kważi lineari f'perċentwal ta' sopravivenza għal dożaġġi tal-apramiċina sa 22 mg/kg bw. Intwera li 22 sa 44 mg apramiċina per kg bw matul 5-10 ijiem konsekuttivi rriżulta f'terapija effettiva kontra s-salmonellożi sperimentali fl-għoġġiela.

Is-CVMP ikkunsidra li l-użu tal-antimikrobiċi f'*Salmonella* iżid il-pessjoni selettiva u potenzjalment jippromwovi t-tixid ta' reżistenza għall-antimikrobiċi. Anki serotipi adattati għall-ospitant (bħal *Salmonella* Dublin) jistgħu jikkawżaw mard fil-bnedmin (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³) għalhekk l-użu tal-antimikrobiċi f'annimali għall-konsum għandu jikkunsidra r-rwol zoonotiku ta' *Salmonella* u l-konsegwenzi għas-saħħa pubblika (EFSA u ECDC, 2016⁴). Għalkemm huwa rikonoxxut li *Salmonella* Dublin hija kawża mhux komuni tas-salmonellożi fil-bniedem, l-infezzjoni tista' tkun severa.

Madankollu, pubblikazzjonijiet riċenti fil-letteratura xjentifika jindikaw li l-marda hija preżenti fil-frat fl-Ewropa, eż. fl-Irlanda (O'Leary, 2014⁵) u fir-Renju Unit (Henderson u Mason, 2017⁶). L-apramiċina ntweriet li hija effikaċi fil-kura ta' infezzjonijiet b'*Salmonella* fl-għoġġiela fejn l-użu tagħha naqqas il-mortalità u għalhekk tista' tiġi ġġustifikata fuq raġunijiet ta' trattament xieraq tal-annimali. Barra minn hekk l-użu tal-apramiċina ġie kkunsidrat bħala preferibbli għall-użu potenzjali ta' antimikrobiċi aktar kritiċi bħall-fluworokinoloni. Għalhekk, is-CVMP ikkunsidra li huwa ġġustifikat li tinżamm l-indikazzjoni għal *Salmonella* Dublin għal Girolan. F'dan ir-rigward, ġie kkunsidrat meħtieġ li tiżdied is-sentenza li ġejja f'sezzjoni 4.5 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SPC) "Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fil-annimali": *Meta ssir dijanjożi ta' Salmonella Dublin fir-razzett, għandhom jiġu kkunsidrati miżuri kollaterali inkluż monitoraġġ li jibqa' għaddej tal-istatus tal-marda, tilqim, bijosigurtà u kontrolli tal-moviment. Għandhom jiġu segwiti programmi nazzjonali għall-kontroll meta dawn ikunu disponibbli.*"

Id-doża armonizzata li ntlahaq qbil dwarha għaž-żewġ indikazzjonijiet kienet 40,000 IU apramiċina għal kull kg bw (li tikkorrispondi għal 72 mg ta' prodott/kg bw), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Fir-rigward tal-perjodu tal-irtirar, mill-istudji kollha dwar it-tnaqqis tar-residwi pprovduti, wiehed biss ġie kkunsidrat adegwat biex jiġi analizzat b'mod statistiku. Id-dożaġġ, mnejn jingħata u l-frekwenza tal-għoti huma dawk proposti fl-informazzjoni dwar il-prodott. Minn dan l-istudju, ġie stabbilit perjodu tal-irtirar ta' 28 jum għal-laħam u l-ġewwieni tal-għoġġiela, li huwa appoġġjat mir-referenzi l-oħra pprovduti.

Tiġieġ

It-tiġieġ ġew awtorizzati fl-Irlanda, fl-Italja, fin-Netherlands, fil-Portugall, fi Spanja u fir-Renju Unit. L-indikazzjoni proposta kienet "Kura tal-kolibaċillożi kkawżata minn *Escherichia coli* u mhux *Salmonella*

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

zoonotika (*Salmonella Pullorum* u *Salmonella Gallinarum*) suxxettibbli għall-apramiċina". Sabiex jappoġġja din l-indikazzjoni, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova data in vitro dwar is-suxxettibbiltà u data klinika inkluż studji fuq il-post.

F'diversi programmi Ewropej ta' monitoraġġ, iżolati ta' *E. coli* mit-tiġieġ ġew suxxettibbli għall-apramiċina. L-MIC₉₀ kienet 8 µg/ml jew inqas. Is-CVMP innota li d-data ta' iżolati kliniċi minn pajjiżi Ewropej differenti wriet li l-proporzjon ta' rezistenza ta' *E. coli* kontra l-apramiċina huwa taħt 10%.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova tnax-il prova fuq il-post biex jappoġġja l-effikaċja għall-indikazzjoni kontra *E. coli*. Dawn saru fil-Greċja, fl-Italja u fil-Ġordan, u involvew tiġieġ tas-simna li kellhom 27-29 jum minn irziezet kummerċjali b'infazzjoni naturali b'*E. coli*. Fil-provi kollha, l-annimali ġew eżaminati sabiex tiġi kkonfermata d-dijanjożi qabel il-bidu tal-kura. Kull meta kien possibbli, sar ittestjar tas-suxxettibbiltà u serotipizzazzjoni tal-iżolati batteriċi. Ir-riżultati miksuba wrew differenza statistikament sinifikanti dwar il-mortalità bejn il-gruppi medikati kollha bl-apramiċina u l-gruppi ta' kontroll mhux medikati. Id-doża/ir-rispons ġiet/ġie osservata/osservat b'mod ċar għar-rata tal-mortalità.

F'dan ir-rigward, għandu jiġi nnutati li l-kolibaċillożi fit-tiġieġ hija essenzjalment infezzjoni sistemika, li tinvolvi varjetà ta' organi, u r-rotta ta' dħul ewlenija tagħha hija s-sistema respiratorja. Għalkemm ir-rotta respiratorja hija kkunsidrata mod ta' dħul sinifikanti, l-antimikrobiċi huma mistennija li jaġixxu fis-sit tal-injezzjoni. F'dan is-sens, għandu jiġi kkunsidrat li l-effikaċja tal-prodott ġiet appoġġjata minn diversi studji, fejn il-prodott mediċinali għall-użu veterinarju ngħata għall-kura u mhux għall-prevenzjoni. F'dawn l-istudji, l-annimali ġew eżaminati sabiex tiġi kkonfermata d-dijanjożi qabel il-bidu tal-kura, b'mod batterjologiku u b'leżjonijiet minn organi differenti; il-kura naqqset il-mortalità u l-karkassi wrew nuqqas ta' leżjonijiet. Bħala konklużjoni, id-dokumentazzjoni pprovdiet sostenn għall-użu terapewtiku ta' Girolan għall-kolibaċillożi fit-tiġieġ.

Fir-rigward tal-indikazzjoni f'*Salmonella*, ġiet ipprovduta data riċenti li indikat suxxettibbiltà tajba għall-apramiċina għal *Salmonella spp.*, madankollu l-unika data speċifika għal *Salmonella Gallinarum* kienet min-Niġerja (Agbaje *et al.*, 2010⁷) u mill-Korea (Kang *et al.*, 2010⁸) u s-sitwazzjoni epidemjoloġika fl-Ewropa tista' tkun differenti. Ma ġiet ippreżenta l-ebda data għal *Salmonella Pullorum*. Ma kien hemm l-ebda data riċenti disponibbli dwar is-suxxettibbiltà ta' iżolati ta' *Salmonella Gallinarum* jew *Salmonella Pullorum* miksuba fil-każi kliniċi fl-Ewropa peress li s-salmonellożi kkawżata minn dawn is-serotipi ma ġietx identifikata fl-Ewropa sa mill-2007.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova prova waħda fuq il-post li inkludiet tiġieġ infettati b'mod artifiċjali b'*Salmonella Pullorum*. L-oġettivi kienu li tiġi evalwata l-effikaċja tas-sulfat tal-apramiċina, mogħti fl-ilma tax-xorb għal ħamest ijiem konsekuttivi, f'livelli tad-doża ta' 75, 150 u 225 mg/litru bħala kura għal dawn l-infezzjonijiet. Mill-istudju, jista' jiġi konkluż li infezzjonijiet b'*Salmonella Pullorum* jistgħu jiġu kkontrollati bl-apramiċina. Għal darb'oħra, ma ġiet ippreżentata l-ebda data għal *Salmonella Gallinarum* u fid-dawl ta' dan ma ġietx ikkunsidrata aktar għal din l-indikazzjoni.

Salmonella hija waħda mill-aktar mikroorganizmi frekwenti li jikkawżaw tifqigħat taż-żoonożi fl-ikel u f'każijiet fl-Ewropa fil-bnedmin (EFSA u ECDC, 2016⁴). Programmi Ewropej għall-Kontroll ta' *Salmonella* fit-tjur fl-Ewropa ġew iffukati fuq *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Hadar*, *Salmonella Virchow* u *Salmonella Infantis*, bħala l-ħames serotipi l-aktar frekwenti fis-salmonellożi tal-bniedem (ir-Regolament (KE) Nru 2160/2003⁹). Fit-taħdit, dawn il-ħames serotipi

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

huma magħrufa bħala żoonotiċi fi programmi nazzjonali għall-kontroll stabbiliti fit-tjur fl-Ewropa. Skont ir-Regolament (KE) Nru 1177/2006¹⁰, l-antimikrobiċi m'għandhomx jintużaw bħala parti minn programmi nazzjonali għall-kontroll ta' *Salmonella* minhabba riskji għas-saħħa pubblika assoċjati mal-iżvilupp, l-għażla u t-tixrid tar-reżistenza. Madankollu, il-mard ikkawżat minn *Salmonella Pullorum* huwa kkunsidrat bħala ċirkostanza ta' eċċezzjoni li jkun jeħtieġ li jiġu kkurati (jew maqtula) qatgħat affettwati b'mod kliniku. Dan huwa ddikjarat fir-Regolament (KE) Nru 2160/2003⁹ u huwa bbażat fuq l-Opinjoni tal-EFSA (2004)¹¹.

Madankollu, l-istess dokument tal-EFSA jiddikjara wkoll li:

- Kwalunkwe użu tal-antimikrobiċi fit-tjur ser iżid ir-riskju ta' emergenza u tixrid tar-reżistenza fil-batterji żoonotiċi bħal *Salmonella spp.*
- B'mod ġenerali, mill-perspettiva tas-sikurezza alimentari/saħħa pubblika, l-użu tal-antimikrobiċi biex tiġi kkontrollata *Salmonella spp.* fit-tjur għandu f'tit ġustifikazzjoni. Kwalunkwe użu f'ċirkostanzi ta' eċċezzjoni fuq raġunijiet ta' saħħa u trattament xieraq tal-annimali għandu jirrikonoxxi l-konsegwenzi għas-saħħa pubblika.
- L-użu tal-antimikrobiċi qatt mhu totalment effettiv għall-kontroll ta' *Salmonella spp.* peress li mhuwiex possibbli li jiġu eliminati l-organiżmi kollha mill-qatgħa infettata.
- Jekk l-antimikrobiċi jintużaw f'qatgħat tat-tniissil jew fid-dixxendenti immedjati tagħhom hemm riskju li kwalunkwe batterja reżistenti li tintgħażel tista' tinxtered għal bosta qatgħat permezz ta' kontaminazzjoni tal-bajd għat-tifqis u l-ambjent tat-tifqis.
- L-ebda vantaġġ speċifiku ma ġie identifikat għall-użu tal-antimikrobiċi fil-każ ta' qatgħat li jipproduċu l-laħam. Il-kura bl-antimikrobiċi ta' tjur li jipproduċu l-laħam iżżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni fil-karkassi b'*Salmonella spp.* u *Campylobacter spp.* reżistenti kif ukoll b'batterji kommensali reżistenti, li jistgħu wkoll jittrasferixxu ġeni ta' reżistenza lil batterji oħra.
- Jekk ir-reżistenza għall-antimikrobiċi diġà tkun preżenti, tiżviluppa jew tinkiseb, l-użu tal-antimikrobiċi għall-kura ta' qatgħat infettati b'mod kliniku, għall-prevenzjoni ta' infezzjoni b'*Salmonella*, jew għall-kura ta' qatgħat infettati mingħajr sinjali kliniċi, ser iżid l-għażla u t-tixrid ta' razzi batterji reżistenti fil-piramida tal-produzzjoni.

Barra minn hekk, ir-Regolament (UE) Nru 2016/429 ("Liġi dwar is-Saħħa tal-Annimali")¹², li jistipula regoli għall-prevenzjoni u l-kontroll ta' mard tal-annimali li huwa trasmissibbli għall-annimali jew għall-bnedmin, fl-Artikolu 46 huwa ddikjarat li l-Istati Membri jistgħu jieħdu miżuri li jikkonċernaw l-użu ta' prodotti mediċinali għall-użu veterinarju għall-mard elenkat sabiex tiġi żgurata l-aktar prevenzjoni jew kontroll effiċjenti ta' dan il-mard, diment li miżuri bħal dawn ikunu xierqa jew meħtieġa. Dawn il-miżuri jistgħu jkopru, pereżempju, projbizzjonijiet u restrizzjonijiet fuq l-użu tal-prodotti mediċinali għall-użu veterinarju. *Salmonella* żoonotika hija elenkata f'dan ir-Regolament. Barra minn hekk, f'dan is-sens, il-Kummissjoni Ewropea għandha tadotta atti delegati f'konformità mal-Artikolu 264 dwar emendi għal-lista li ssir referenza għaliha. Marda għandha tiġi inkluża fil-lista jekk din tkun ġiet ivvalutata skont l-Artikolu 7. F'dan is-sens, f'opinjoni xjentifika riċenti tal-EFSA (Ġunju 2017)¹³ infezzjoni b'*Salmonella*

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](#)

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):

fit-tjur (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum u *Salmonella* arizonae) giet ivvalutata skont il-kriterji tal-Liġi dwar is-Saħħa tal-Annimali. Skont il-valutazzjoni li saret, *Salmonella* tista' tiġi kkunsidrata eliġibbli biex tiġi elenkata għal intervent tal-Unjoni kif stipulat fl-Artikolu 5(3) tal-Liġi dwar is-Saħħa tal-Annimali. L-ispeċi tal-annimali ewlenin li għandhom jiġu elenkati huma kollha speċi ta' tjur domestiċi u speċi selvaġġi ta' prinċipalment Anseriformi u Galliformi. Ir-rapport jiddikjara li fil-pajjiżi żviluppati, l-antimikrobiċi rari jintużaw fil-qatgħat kummerċjali għall-kura ta' *Salmonella* Pullorum u *Salmonella* Gallinarum peress li dawn ma jeliminawx l-infezzjoni mill-qatgħat u minflok, jintużaw miżuri kollaterali oħra bħal bijosigurtà ta' livell għoli, restrizzjonijiet tal-moviment u depopolazzjoni.

Għalhekk, is-CVMP ikkonkluda li l-indikazzjoni għall-kura ta' *Salmonella* fit-tjur ma tistax tiġi ġġustifikata u għandha titneħħa mill-informazzjoni dwar il-prodott għal Girolan.

Fir-rigward tal-perjodi tal-irtirar għal-laħam u l-ġewwieni tat-tiġieġ, ġew ipprezentati numru ta' studji dwar it-tnaqqis tar-residwi mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. L-istudji kollha saru bid-doża massima proposta fl-informazzjoni dwar il-prodott. Meta tiġi kkunsidrata l-informazzjoni disponibbli, il-perjodu tal-irtirar propost ta' żero jiem għal-laħam u l-ġewwieni tat-tiġieġ ġie kkunsidrat bħala aċċettabbli.

Fniek

Il-fniek ġew preċedement awtorizzati fi Franza, fl-Italja u fi Spanja. Biex jappoġġa l-indikazzjoni proposta "Kura u metafilassi ta' enterite batterika kkawżata minn *Escherichia coli*, suxxettibbli għall-apramiċina", id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova data *in vitro* dwar is-suxxettibbiltà u data klinika inkluż studji fuq il-post.

Id-data limitata dwar l-MIC indikat MIC₉₀ għall-apramiċina ta' 3.5 µg/ml għal iżolati ta' *E. coli* ta' oriġini mill-fniek u proporzjon ta' razez reżistenti ta' <20%.

Ġiet ipprovduta prova fuq il-post klinika pivotali li saret riċentement. L-istudju sar skont il-prinċipji tal-Prassi Klinika Tajba. F'din il-prova blind u randomizzata, Girolan mogħti b'20,000 IU apramiċina għal kull kg bw (li tikkorrispondi għal 36 mg ta' prodott/kg bw), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi, tqabbel ma' prodott ta' referenza li fih il-kolistina b'doża ta' 100,000 IU kolistina/kg bw/jum bħala l-grupp ta' kontroll. Il-preżenza ta' *E. coli* ntweriet minn riżultati batterjoloġiċi jew kliniċi preċedenti u giet ikkonfermata f'kampjuni meħudin mill-fniek issagrifikati jew li nstabu mejtin wara l-inklużjoni. Il-perjodu ta' kura nbeda ġimagħtejn wara l-ftim, meta s-sinjali tal-kolibaċillożi ġew stabbiliti b'mod ċar. Wara l-bidu tal-medikazzjoni, il-mortalità kumulattiva żdiedet b'mod simili, mar-riżultati tan-nuqqas ta' inferjorità fil-grupp tal-apramiċina kontra l-grupp tal-kolistina. Għalhekk, is-CVMP ikkonkluda li l-indikazzjoni proposta kienet iġġustifikata.

Fir-rigward tal-perjodu tal-irtirar, id-data dwar it-tnaqqis tar-residwi indikat li l-apramiċina ġeneralment ma gietx assorbita tajjeb mill-imsaren wara għoti orali bil-pożoloġija proposta fl-informazzjoni dwar il-prodott. Għalhekk, il-perjodu tal-irtirar propost ta' żero jiem għal-laħam u l-ġewwieni tal-fniek ġie kkunsidrat aċċettabbli.

3. Valutazzjoni benefiċċji/riskji

Introduzzjoni

Din il-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji qiegħda ssir fil-kuntest tal-Artikolu 34 tad-Direttiva 2001/82/KE, li fil-proċedura attwali għandha l-għan li tikseb armonizzazzjoni tal-kundizzjonijiet ta' awtorizzazzjoni għall-prodott mediċinali għall-użu veterinarju Girolan fl-UE. Ir-

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](#)

referenza twassal għall-armonizzazzjoni sfiha tal-informazzjoni dwar il-prodott. Din il-valutazzjoni tiffoka fuq kwistjonijiet fir-rigward tal-armonizzazzjoni li jistgħu jbiddu l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji.

Girolan huwa trab għall-użu f'filma tax-xorb/ħalib li fih is-sulfat tal-apramiċina bħala sustanza attiva. L-apramiċina hija antibijotiku aminoċiklitol ta' spettru wiesa' prodott minn razza ta' *Streptomyces tenebrarius*. L-apramiċina hija batteriċida b'konċentrazzjonijiet minimi inibitorji u hija effettiva kontra kemm batterji Gram negattivi kif ukoll Gram pożittivi u xi razez ta' mikoplażma.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

L-indikazzjonijiet li ġejjin għal Girolan u ismijiet assoċjati tiegħu jistgħu jiġu appoġġjati abbażi tad-data pprovduta:

Ħnieżer (qżieqeż miftuma):

Kura ta' enterite batterika kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għall-apramiċina.

Għoġġiela preruminanti:

Kura ta' enterite batterika kkawżata minn *Escherichia coli* u tifqigħat kliniċi minħabba *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotip Dublin (*Salmonella* Dublin) suxxettibbli għall-apramiċina.

Tiġieġ:

Kura ta' kolibaċillożi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għall-apramiċina.

Fniek:

Kura u metafilassi ta' enterite batterika kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għall-apramiċina.

Ħnieżer (qżieqeż miftuma)

Biex jappoġġja l-indikazzjoni għall-kura ta' enterite batterika kkawżata minn *E. coli*, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq pprovduta data *in vitro* dwar is-suxxettibbiltà u data klinika inkluż studji fuq il-post.

L-MIC₉₀ ta' iżolati Ewropej ta' *E. coli* għall-apramiċina intweriet li kienet 16 µg/ml b'valur ta' limitu tat-tip selvaġġ ta' ≥32 µg/ml. Id-data pprovduta indikat ukoll li r-reżistenza għall-apramiċina qiegħda tiżdied fost iżolati ta' *E. coli* ta' oriġini mill-ħnieżer, għalhekk fl-indikazzjoni żdiedet il-frazi "suxxettibbli għall-apramiċina".

Id-data klinika pprovduta wriet li Girolan kien effettiv fil-kura ta' enterite batterika kkawżata minn *E. coli* meta ngħata b'12,500 IU apramiċina għal kull kg bw (li tikkorrispondi għal 22.5 mg ta' prodott/kg bw), kuljum għal 7 ijiem konsekuttivi.

Għoġġiela preruminanti

Biex jappoġġja l-indikazzjoni għall-kura ta' enterite batterika kkawżata minn *E. coli* u tifqigħat kliniċi minħabba *Salmonella* Dublin, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq pprovduta data *in vitro* dwar is-suxxettibbiltà u data klinika, inkluż studji fuq il-post.

L-MIC₉₀ ta' iżolati Ewropej ta' *E. coli* għall-apramiċina ntweriet li kienet 16 µg/ml b'valur ta' limitu tat-tip selvaġġ ta' ≥32 µg/ml. Id-data pprovduta indikat ukoll li r-reżistenza għall-apramiċina mhijiex komuni ħafna fost iżolati ta' *E. coli* ta' oriġini mill-frat. Ir-razez ta' *Salmonella* ġew ikkunsidrati bħala ġeneralment suxxettibbli għall-apramiċina (MIC≤16 µg/ml) u <5% tar-razez ta' *Salmonella* Dublin intwerew li kienu reżistenti għall-apramiċina.

Id-data klinika pprovduta wriet li Girolan kien effettiv fil-kura ta' enterite batterika kkawżata minn *E. coli* u tifqigħat kliniċi minħabba *Salmonella* Dublin meta ngħata b'40,000 IU apramiċina għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li tikkorrispondi għal 72 mg ta' prodott/kg bw), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Tiġieġ

Biex jappoġġja l-indikazzjoni għall-kura ta' kolibaċillożi, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq pprovdha data *in vitro* dwar is-suxxettibbiltà u data klinika, inkluż studji fuq il-post.

L-MIC₉₀ ta' iżolati Ewropej ta' *E. coli* għall-apramicina intweriet li kienet 8 µg/ml jew inqas u l-proporzjon ta' rezistenza ta' *E. coli* ta' oriġini mit-tiġieġ kontra l-apramicina kien taht l-10%.

Id-data klinika pprovduta wriet li Girolan kien effettiv fil-kura ta' kolibaċillożi meta ngħata b'80,000 IU apramicina għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem (li tikkorrispondi għal 144 mg ta' prodott/kg bw), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Fir-rigward tal-użu ta' Girolan kontra *Salmonella* ġie kkunsidrat li f'konformità mar-Regolament (KE) Nru 1177/2006¹⁰, l-antimikrobiċi m'għandhomx jintużaw għall-kontroll u l-kura ta' *Salmonella* fit-tjur ħlief f'ċirkostanzi ta' eċċezzjoni. Barra minn hekk, ir-Regolament (UE) Nru 2016/429 ("Liġi dwar is-Saħħa tal-Annimali")¹², jiddikjara li l-Istati Membri jistgħu jieħdu miżuri li jikkonċernaw l-użu ta' prodotti mediċinali għall-użu veterinarju għall-mard elenkat sabiex tiġi żgurata l-aktar prevenzjoni jew kontroll effiċjenti ta' dan il-mard. Barra minn hekk, il-Kummissjoni Ewropea għandha tadotta atti delegati dwar emendi għal-lista li ssir referenza għaliha. Marda għandha tiġi inkluża fil-lista jekk din tkun ġiet iwwalutata skont l-Artikolu 7. F'dan is-sens, f'opinjoni xjentifika (2017) tal-EFSA¹³, infezzjoni b'*Salmonella* fit-tjur (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum u *Salmonella* arizonae) ġiet iwwalutata skont il-kriterji tal-Liġi dwar is-Saħħa tal-Annimali. Skont il-valutazzjoni li saret, *Salmonella* tista' tiġi kkunsidrata eliġibbli biex tiġi elenkata għal intervent tal-Unjoni kif stipulat fl-Artikolu 5(3) tal-Liġi dwar is-Saħħa tal-Annimali. L-ispeċi tal-annimali ewlenin li għandhom jiġu elenkati huma kollha speċi ta' tjur domestiċi u speċi selvaġġi ta' prinċipalment Anseriformi u Galliformi. Ir-rapport jiddikjara li fil-pajjiżi żviluppati, l-antimikrobiċi rari jintużaw fil-qatgħat kummerċjali għall-kura ta' *Salmonella* Pullorum u *Salmonella* Gallinarum peress li dawn ma jeliminawx l-infezzjoni mill-qatgħat u minflok, jintużaw miżuri kollaterali oħra bħal bijosigurtà ta' livell għoli, restrizzjonijiet tal-moviment u depopolazzjoni. Għalhekk, din l-indikazzjoni tneħħiet.

Fniek

Biex jappoġġja l-indikazzjoni għall-kura u l-metafilassi ta' enterite batterika kkawżata minn *E. coli* d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq pprovdha data *in vitro* dwar is-suxxettibbiltà u data klinika, inkluż studji fuq il-post.

Id-data limitata dwar l-MIC indikat MIC₉₀ għall-apramicina ta' 3.5 µg/ml għal iżolati ta' *E. coli* ta' oriġini mill-fniek u proporzjon ta' razez rezistenti ta' <20%.

Id-data klinika pprovduta wriet li Girolan kien effettiv fil-kura u l-metafilassi ta' enterite batterika kkawżata minn *Escherichia coli* meta ngħata b'20,000 U apramicina għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem (li tikkorrispondi għal 36 mg ta' prodott/kg bw), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Valutazzjoni tar-riskji

Fir-rigward tal-kwalità, ġiet stabbilita potenza fil-mira ta' 552,000 IU/g tas-sulfat tal-apramicina għall-prodott mediċinali, abbażi tal-lott tad-data storika pprovdut. Ir-referenzi kollha għal "g ta' attività tal-apramicina" jew għall-istrumenti tal-kejl tneħħew mill-informazzjoni dwar il-prodott. Barra minn hekk, iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali tnaqqas għal 18-il xahar.

Peress li l-iskemi tad-dożaġġ irrakkomandati mis-CVMP ma żdidux, u l-indikazzjonijiet ma ġewx estiżi fir-rigward ta' dawk approvati fil-biċċa l-kbira tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, il-valutazzjoni tas-sikurezza tal-annimali fil-mira u tas-sikurezza tal-utenti ma pprezentatx kwistjonijiet ġodda. It-twissijiet u l-prekawzjonijiet armonizzati proposti fl-informazzjoni dwar il-prodott tqiesu adegwati biex tiġi żgurata s-sikurezza tal-utenti tal-prodott.

Saru disponibbli diversi studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fl-ispeċi fil-mira differenti, li kienu varjabbli f'termini ta' affidabbiltà tad-data, tfassil tal-istudju u rapportar, u sussegwentement ir-riżultati tagħhom. L-armonizzazzjoni tal-perjodi tal-irtirar għet ibbażata fuq l-istudji li saru l-aħjar u dawk l-aktar affidabbli.

Ir-riskju possibbli għall-ambjent ma tqiesx bħala parti minn din ir-referenza. Madankollu, minhabba li l-iskedi tad-dożaġġ u l-indikazzjonijiet ma ġewx estiżi, ma hemm ebda żieda fl-esponiment tal-ambjent għas-sustanza attiva.

Ir-riskji assoċjati mal-użu ta' Girolan huma dawk ġeneralment attribwiti għall-antimikrobiċi li jintużaw fl-annimali għall-konsum, jiġifieri l-iżvilupp ta' rezistenza għall-antimikrobiċi f' batterji fil-mira, it-tixrid ta' batterji rezistenti/fatturi ta' rezistenza eċċ.

Għalkemm dawn ir-riskji ma ġewx ivvalutati b'mod assolut, il-possibbiltà ta' impatt fuq is-saħħa tal-bniedem permezz ta' rezistenza inkroċjata għall-gantamiċina u għal sustanzi oħra tal-grupp ta' aminoglikosidi hija realtà. Il-batterji tal-bniedem u tal-annimali għandhom l-istess determinanti ta' rezistenza. Ir-rezistenza tista' tkun ta' thassib dirett meta taffettwa patoġeni zoonotiċi bħal *Campylobacter* u *Enterococcus*, jew tista' tiġi ttrasferita b'mod orizzontali lejn patoġeni tal-bniedem permezz ta' elementi ġenetiċi mobbli. L-aminoglikosidi huma elenkati mill-WHO (2017)¹⁴ bħala ta' importanza kritika għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet zoonotiċi fil-bnedmin (bħal infezzjonijiet b'*Enterococcus*).

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Ir-riskju potenzjali tal-iżvilupp ta' rezistenza, li jista' jaffettwa l-effikaċja tal-prodott, u s-saħħa globali tal-annimali u tal-bniedem, huwa limitat permezz ta':

- Ir-restrizzjoni tal-indikazzjonijiet għal dawk li huma sostanzjati b'mod adegwat mid-data dwar l-effikaċja;
- L-informazzjoni dwar il-prodott armonizzata ta' Girolan fiha l-informazzjoni meħtieġa biex tiżgura l-użu sikur u effettiv tal-prodott.

Valutazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Girolan u l-isem assoċjat tiegħu Apralan ntweru li huwa effikaċi fl-indikazzjonijiet fil-ħnieżer (qżieqeż miftuma), fl-għoġġiela pruruminanti, fit-tiġieġ (tiġieġ tas-simna) u fil-fniek elenkati hawn fuq.

Ir-riskji għall-utenti kienu meqjusa baxxi u fl-informazzjoni dwar il-prodott hemm inkluża informazzjoni adegwata sabiex tiġi żgurata s-sikurezza tal-utent.

Ġew stabbiliti perjodi tal-irtirar sodisfaċenti sabiex tiġi pprovduta assigurazzjoni dwar is-sikurezza tal-konsumatur.

Wara li qies ir-raġunijiet għar-referenza u d-data pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji tal-prodott għadu pożittiv soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott.

4. Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-opinjoni tas-CVMP tal-5 ta' Ottubru 2017 dwar din il-proċedura ta' referenza, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq talbu eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CVMP.

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

Ir-raġunijiet tad-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-eżaminazzjoni mill-ġdid ġew ippreżentati fit-18 ta' Diċembru 2017.

Il-kamp ta' applikazzjoni tal-eżaminazzjoni mill-ġdid kien iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali tal-prodott qabel l-ewwel ftuħ li tnaqqas minn 3 snin għal 18-il xahar. Fir-raġunijiet iddettaljati għall-eżaminazzjoni mill-ġdid, il-MAH talab żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali ta' 24 xahar abbażi ta' data dwar l-istabbiltà pprovduta waqt ir-referenza.

Ġiet ippreżentata data għal 36 xahar għal 3 lottijiet tal-prodott finali ppakkjat fil-kontenituri finali (fliexken, boroż u żewġ qratas ta' daqs differenti). Għalhekk id-data pprovduta tinkludi numru biżżejjed ta' lottijiet f'kull wieħed mit-tip ta' kontenituri għad-durata sħiħa taż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali propost. Il-punti taż-żmien tal-ittestjar għal dawn il-lottijiet mhumie x kollha f'konformità mal-linji gwida attwali iżda fil-każijiet kollha, id-data hija pprovduta għal tal-inqas 5 punti taż-żmien matul il-kors tal-istudju dwar l-istabbiltà u għalhekk ix-xejriet tad-data huma possibbli. Ir-riżultati tal-assaġġ huma ppreżentati bħala % ta' valur fil-mira ta' 552,000 IU/g. Ir-riżultati juru li l-prodott finali huwa stabbli matul 36 xahar bl-ebda bidla sinifikanti fil-kontenut tas-sustanza attiva. Dan huwa appoġġjat ukoll minn analiżi statistika ppreżentata mill-MAH li turi li m'hemm l-ebda bidla fl-assaġġ maż-żmien. Madankollu, l-ebda kundizzjoni dwar kif għandu jinħażen mhi pprovduta għal dawn l-istudju dwar l-istabbiltà u għalhekk mhuw iex ċar jekk dawn sarux b'25 °C/60% RH f'konformità mar-rekwiżiti tal-"Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (Linja gwida dwar ittestjar tal-istabbiltà u prodotti finali relatati (EMA/CVMP/846/99-Rev.1))"¹⁵. Sezzjoni 6.4 tal-SPC li sar qbil dwaru tal-prodott tiddikjara li l-ebda tagħrif speċifiku dwar kif għandu jinħażen mhu meħtieġ għall-prodott. Dan in-nuqqas ta' tagħrif dwar kif għandu jinħażen għall-prodott huwa bbażat fuq data storika, u kien diġà ġie approvat fl-Istati Membri individwali qabel ir-referenza. Waqt il-proċedura ta' referenza ma ġiet ipprovduta l-ebda data aċċellerata. Filwaqt li mhuw iex ċar jekk id-data dwar l-istabbiltà ġietx iġġenerata taħt kundizzjonijiet ikkontrollat jew le, minħabba n-nuqqas ta' tibdil sinifikant fil-kontenut tas-sustanza attiva u l-fatt li l-prodott storikament kellu żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali ta' 3 snin, id-data hija kkunsidrata adegwata biex tappoġġja żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali ta' sentejn għall-prodott finali kif propost mill-MAH.

Konklużjonijiet ġenerali tas-CVMP wara eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara li rrieżamina l-informazzjoni rilevanti ppreżentata waqt il-proċedura ta' valutazzjoni inizjali u r-raġunijiet iddettaljati għall-eżaminazzjoni mill-ġdid li tressqu mill-MAH, il-Kumitat ikkonkluda li l-opinjoni preċedenti tas-CVMP għandha tiġi rrieżaminata kif ġej:

Sezzjoni 6.3 tal-SPC

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: Sentejn.

Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit f'ilma tax-xorb/sostitur tal-ħalib skont l-istruzzjonijiet: 24 siegħa.

Għal preżentazzjonijiet ta' doża waħda (qratas):

Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mall-prodott: uża immedjatament.

Għal preżentazzjonijiet ta' doži multipli (fliexkun u borża):

Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mal-prodott: 28 jum.

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

Raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- is-CVMP qies li l-kamp ta' applikazzjoni tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif;
- is-CVMP irrieżamina l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kkunsidra d-data globali kollha ppreżentata;

is-CVMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Girolan u l-isem assoċjat tiegħu Apralan kif imsemmi f'Anness I li għalih il-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti f'Anness III.

Anness III

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

ANNESS I

KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

(L-isem invintat tal-prodott mediċinali veterinarju)

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib għall-qżieqez, għoġġiela, tiġieġ u fniek

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 g fiha:

Sustanza Attiva:

Apramycin552,000 IU* (bħala apramycin sulfate)

* IU – unitajiet internazzjonali

Sustanzi mhux attivi:

Xejn.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib.

Trab granulari ta' lewn kannella ċar sa medju.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Qżieqez (qżieqez żgħar miftuma), għoġġiela preruminanti, tiġieġ (*broilers*) u fniek.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Qżieqez (qżieqez żgħar miftuma):

Trattament ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Għoġġiela preruminanti:

Trattament ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* u mard kliniku li jinfirex malajr minhabba *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) suxxettibbli għal apramycin. It-trattament għandu jkun ibbażat fuq konferma minn qabel tas-*Salmonella* serovars involuti, jew talinqas id-disponibbiltà ta' dejta epidemjoloġika li tikkonferma l-preżenza ta' dan is-serovar.

Tiġieġ:

Trattament ta' kolibaċillozi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Fniek:

Trattament u metafilassi ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma' jintuża l-prodott.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Tużax f'każijiet ta' sensittività għal apramycin.

Tużax fl-għoġġiela b'rumen funzjonali.

Tużax f'annimali li jsofru minn disturb tal-kliwi.

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Xejn.

4.5 Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibilità ta' batterji iżolati mill-annimal. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika lokali (reġjonali, fuq livell ta' razzett) dwar is-suxxettibilità tal-batterji fil-mira.

Fejn issir dijanjosi ta' *Salmonella* Dublin fir-razzett, allura, miżuri ta' kontroll li jinkludu l-monitoraġġ kontinwu tal-istat tal-marda, tilqim, bijosigurtà u kontrolli tal-moviment, għandhom jiġu kkunsidrati. Il-programmi ta' kontroll nazzjonali għandhom jiġu segwiti fejn ikunu disponibbli.

L-użu tal-prodott veterinarju mediċinali li ma jsegwix mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor jista' jżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal apramycin, u jista' jnaqqas l-effettività tat-trattament b'aminoglycosides minhabba l-potenzjal ta' reżistenza inkroċjata.

Politiki antimikrobjali uffiċjali, nazzjonali u reġjonali għandhom jiġu kkunsidrati meta jintuza l-prodott mediċinali veterinarju.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Nies li huma sensittivi għal apramycin jew kwalunkwe aminoglycoside iehor għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott.

Dan il-prodott jista' jikkawża irritazzjoni jew sensitizzazzjoni wara kuntatt mal-ġilda jew mal-ġhajnejn jew permezz ta' ġbid man-nifs.

Evita kuntatt mal-ġhajnejn, mal-ġilda u mal-membrani mukużi, u li tiġbed trab man-nifs waqt il-preparazzjoni tal-ilma/ħalib bil-mediċina.

Uża tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti, maskra, goggles u ħwejjeg protettivi meta tmiss mal-prodott.

Ahsel idejk wara li tużah.

F'każ ta' kuntatt mal-ġhajnejn, laħlah iż-żona affettwata b'ħafna ilma. F'każ ta' kuntatt mal-ġilda, ahsel sewwa bis-sapun u l-ilma. Jekk l-irritazzjoni tippersisti, fittex parir mediku.

F'każ li tibilgħu b'mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turi l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit tabib.

F'każ li jidhru sintomi wara l-esponiment bħal raxx tal-ġilda, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turih il-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta. Nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn u tal-ġhajnejn, jew diffikultà biex tieħu n-nifs, huma sintomi aktar serji u jehtieġu attenzjoni medika urġenti.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

M'hemm xejn magħruf.

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddigh u fi żmien il-bidien

Qżieqeż:

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma gietx stabbilita waqt it-tqala u t-treddigh fi qżieqeż nisa. Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

Baqar:

L-użu tiegħu mhux rakkomandat waqt it-tqala jew fit-treddigh.

Fniek:

Dozi orali ta' apramycin mogħtija mis-6 sat-18-il jum tat-tqala (li jinkludu dozi taħt id-dozi terapewtiċi), urew evidenza ta' effetti fetotossiċi. Tużax waqt it-tqala.

Tigieġ:

Tużax fit-tigieġ li jkunu jbidu u fi żmien 4 ġimgħat sa meta jibdew ibidu.

4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

L-aminoglycosides jista' jkollhom influwenza negattiva fuq il-funzjoni tal-kliwi. L-ghoti ta' aminoglycosides lil annimali li jkunu qed isofru minn indeboliment tal-kliwi jew meta jingħataw flimkien ma' sustanzi li jaffettwaw ukoll il-funzjoni tal-kliwi, jista' għalhekk jikkawża riskju ta' intossikazzjoni.

L-aminoglycosides jistgħu jikkawżaw imblokk newromuskolari. Għalhekk hu rakkomandat li tikkunsidra dan l-effett meta tagħti l-loppju lil annimali ttrattati.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Kif jingħata:

Biex jingħata permezz ta' ilma tax-xorb. Is-sistemi tax-xorb għandhom ikunu nodfa u mingħajr sadid biex jiġi evitat tnaqqis fl-attività.

Fil-każ tal-ghoġġiela, jista' jingħata fil-halib jew sostitut tal-halib.

Ammonti li jridu jingħataw:

Qżieqeż:

Agħti 12,500 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 22.5 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 7 ijiem konsekuttivi.

Ghoġġiela:

Agħti 40,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 72 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Tigieġ:

Agħti 80,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 144 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Fniek:

Agħti 20,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 36 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

It-tehid ta' ilma medikat jiddependi fuq il-kundizzjoni klinika tal-annimali. Sabiex jinkiseb id-dożaġġ korrett, il-koncentrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju għandha tiġi aġġustata kif suppost.

Il-piż tal-annimal għandu jiġi stabbilit b'mod preċiż kemm jista' jkun sabiex ma tingħatax doża nieqsa. L-ilma medikat għandu jkun l-uniku sors ta' xorb. L-ilma medikat tax-xorb irid jinbidel kull 24 siegħa. Soluzzjonijiet fil-halib u sostitut ta' halib rikostitwit għandhom jiġu ppreparati immedjatament qabel l-użu.

Annimali b'kundizzjonijiet kliniċi akuti jew severi li ma jkunux jistgħu jixorbu, għandhom jirċievu trattament parenterali adegwat.

L-ammont tal-prodott (mg) li jrid jiġi nkorporat f'kull 1 L ta' ilma jew halib, għandu jiġi stabbilit skont il-formula li ġejja:

$$\frac{\text{Doża (mg ta' prodott għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum)} \times \text{medja tal-piż tal-ġisem (kg) tal-annimali li jridu jiġu ttrattati}}{\text{Medja tal-ammont ta' ilma kuljum (L/annimal)}} = \text{mg ta' prodott għal kull litru ta' ilma tax-xorb/halib}$$

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Qżieqez: Il-qżieqez inghataw sa disa' darbiet il-livell rakkomandat tal-użu fl-ilma tax-xorb tagħhom għal 28 jum minghajr l-ebda reazzjoni negattiva.

Għoġġiela: L-għoġġiela ngħataw apramycin fis-sostitut tal-ħalib kuljum għal hamest ijiem, b'dozi sa 120 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Ma kien hemm l-ebda effett tossiku.

Tiġieġ: Ma kien hemm l-ebda mortalità meta t-tiġieġ inghataw doża orali waħda ta' 1,000 mg/kg ta' piż tal-ġisem. It-tiġieġ inghataw sa 5 darbiet il-livell rakkomandat għal 15-il jum minghajr l-ebda reazzjoni negattiva.

Intossikazzjonijiet possibbli jistgħu jintgħarfu mis-sintomi li ġejjin: ippurgar artab, dijarea, rimettar (telf ta' piż, anoressija, u sintomi simili), indeboliment tal-kliewi u effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (attività mnaqqsa, telf tar-riflessi, konvulzjonijiet, eċċ.). Taqbiż id-doża rakkomandata.

4.11 Perjodu ta' tiżmim

Qżieqez:
Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

Għoġġiela:
Laħam u ġewwieni tal-annimali: 28 jum.

Tiġieġ:
Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.
Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum min-nies. Tużax fi żmien 4 ġimgħat sa meta jibdew ibidu.

Fniek:
Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: Antiinfettivi intestinali, antibijotiċi.
Kodiċi ATC veterinarja: QA07AA92.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Apramycin hu antibijotiku aminoglycoside batteriċida bi spettru wiesgħa, li l-azzjoni tiegħu tirriżulta mit-twaħħil mas-sottounità 30S tar-ribosome, u jipprevjeni s-sintesi tal-proteini u jiddisturba l-permeabilità tal-membrana tal-batterji. Apramycin hu effettiv kontra batterji Gram-negattivi (*Salmonella* u *Escherichia coli*).

Mekkaniżmi ta' rezistenza: Enzimi differenti ta' aminoglycoside 3-N acetyltransferase enzymes (AAC-3) ġew relatati ma' rezistenza għal apramycin. Dawn l-enzimi jikkonferixxu rezistenza inkroċjata differenti kontra aminoglycosides oħrajn. Xi razez ta' *Salmonella* Typhimurium DT104 flimkien ma' rezistenza kontra beta-lactams, streptomycin, tetracyclines u sulphonamides, iġorru rezistenza konjugattiva plażmid kontra apramycin. Ir-rezistenza għal apramycin tista' tiġi influwenzata mill-ko-selezzjoni (ir-rezistenza għal apramycin giet deskritta li tinsab fl-istess element ġenetiku mobbli li determinanti rezistenti oħrajn f'*Enterobacteriaceae*) u rezistenza inkroċjata (eż. ma' gentamicin).

Ir-rezistenza żviluppata minn resistenza kromożomali hi minima għall-biċċa l-kbira tal-aminoglycosides.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-ghoti orali ta' apramycin hu intenzjonat għal attività antimikrobjali fl-imsaren; apramycin ma tantx jiġi assorbit, iżda l-assorbiment jista' jizdied f'annimali żgħar u f'annimali b'ostaklu intestinali mfixkel.

Assorbiment:

L-assorbiment jista' jkun għoli f'annimali li jkunu għadhom kif twieldu, iżda jonqos malajr fl-ewwel ġimgħat tal-ħajja.

Għoġġiela. Il-livelli massimi fis-serum wara madwar 6 sigħat b'valur ta' 2.4 µg/mL wara l-ghoti orali ta' 40 mg ta' apramycin/kg ta' piż tal-ġisem.

Distribuzzjoni, bijotrasformazzjoni, tnehhija:

Apramycin jitneħħa l-aktar mal-ippurġar, taħt forma attiva, u kwantità żgħira biss titneħħa mal-awrina.

Qżieqeż. Ftit hafna metabolizmu ta' apramycin isehh fl-annimal.

Meta jingħata dożaġġ ta' ^{14}C apramycin lil qżieqeż li jiżnu 10 kg, dan irriżulta f'madwar 83% li jiġi rkuprat mill-ippurġar, u 4% mill-awrina, bħala ^{14}C apramycin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Xejn.

6.2 Inkompatibilitajiet maġġuri

Fin-nuqqas ta' studji dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb l-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 18-il xahar.

Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit fl-ilma tax-xorb/sostitut tal-halib skont l-istruzzjonijiet: 24 siegħa.

Għall-preżentazzjonijiet ta' doża wahda (qratas):

Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mall-prodott: Uża immedjatament.

Għall-preżentazzjonijiet ta' dozi multipli (flixkun u borża):

Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mall-prodott: 28 jum.

6.4 Taghrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandu bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali sabiex jinħażen.

6.5 In-natura u l-ghamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Qartas tal-polyethylene terephthalate (PET)/polyethylene/fojl tal-aluminju/surllyn ionomer b'4 saffi, issiġillat permezz tas-shana u pressjoni. Kull qartas fih 1×10^6 IU ta' apramycin sulfate u piż ta' 1.8 g tal-prodott. Il-qratas huma ppakkjati f'kaxxi tal-kartun li fihom 50 qartas.

Qartas tal-polyethylene terephthalate (PET)/polyethylene/fojl tal-aluminju/surllyn ionomer b'4 saffi, issiġillat permezz tas-shana u pressjoni. Kull qartas fih 2×10^6 IU ta' apramycin sulfate u piż ta' 3.6 g tal-prodott. Il-qratas huma ppakkjati f'kaxxi tal-kartun li fihom 50 qartas.

Flixxun tal-polyethylene b' densità għolja b' għatu bil-kamini tal-polypropylene. Kull flixxun fih 50×10^6 IU ta' apramycin sulfate u piż ta' 91 g tal-prodott.

Borża tal-karti laminata tat-tip *block bottomed*, magħluqa permezz ta' *heat-sealing jaws* ippressurizzati. Kull borża fiha $1,000 \times 10^6$ IU ta' apramycin sulfate u piż ta' 1,812 g tal-prodott.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal iehor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma giex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

10 DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

ANNESS III

TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-kartun (qartas)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<L-Isem ivvintat>

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib għall-qżieqez, għoġġiela, tiġieġ u fniek

Apramycin (sulfate)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

1 g fiha 552,000 IU ta' apramycin (bħala apramycin sulfate)

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib

4. DAQS TAL-PAKKETT

50 qartas

5. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Qżieqez, għoġġiela, tiġieġ u fniek.

6. INDIKAZZJONI(JIET)

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

Żmien ta' tiżmim:

Qżieqez:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

Għoġġiela:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: 28 jum.

Tiġieġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum min-nies. Tużax fi żmien 4 ġimghat sa meta jibdew ibidu.

Fniek:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

10. DATA TA' SKADENZA

JIS {xahar/sena}

Ladarba jiġi dilwit, uża fi żmien 24 siegħa.

Ladarba jinfetħ uża fil-pront.

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: aqra l-fuljett ta' tagħrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għall-kura tal-annimali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

16. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR
--

Lott:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻĠHAR TA' IPPAKKJAR LI JMISS MAL-PRODOTT

Qartas

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<L-Isem ivvintat>

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/ħalib għall-qżieqeż, għoġġiela, tiġieġ u fniek
Apramycin (sulfate)

2. KWANTITÀ TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 g fiha 552,000 IU ta' apramycin (bħala apramycin sulfate)

3. KONTENUT BĦALA PIŻ, VOLUM JEW NUMRU TA' DOŻI

1 x 10⁶ IU

2 x 10⁶ IU

4. MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

5. ŻMIEN TA' TIŻMIM

Żmien ta' tiżmim:

Qżieqeż:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

Għoġġiela:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: 28 jum.

Tiġieġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum min-nies. Tużax fi żmien 4 ġimġhat sa meta jibdew ibidu.

Fniek:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

6. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

7. DATA TA' SKADENZA

JIS {xahar/sena}>

Ladarba jiġi dilwit, uża fi żmien 24 siegħa.

Ladarba jinfetħ uża fil-pront.

8. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS"

Ghall-kura tal-annimali biss.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT - TIKKETTA
U FULJETT TA' TAGHRIF KOMBINATI**

Flixxun (fuljett) u borża (tikketta)

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq: *Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott: *Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<L-Isem ivvintat>

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib għall-qżieqż, għoġġiela, tiġieġ u fniek
Apramycin (sulfate)

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U INGREDJENT(I) OHRA

1 g fiha 552,000 IU ta' apramycin (bhala apramycin sulfate)
Trab granulari ta' lewn kannella ċar sa medju.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib

5. DAQS TAL-PAKKETT

50 x 10⁶ IU (flixxun)
1,000 x 10⁶ IU (borża)

6. INDIKAZZJONI(JIET)

Qżieqż (qżieqż żgħar miftuma):

Trattament ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Għoġġiela preruminanti:

Trattament ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* u mard kliniku li jinfirex malajr minhabba *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) suxxettibbli għal apramycin. It-trattament għandu jkun ibbażat fuq konferma minn qabel tas-*Salmonella* serovars involuti, jew talinqas id-disponibbiltà ta' dejta epidemjoloġika li tikkonferma l-preżenza ta' dan is-serovar.

Tiġieġ:

Trattament ta' kolibaċillożi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Fniek:

Trattament u metafilassi ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

7. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tużax f'kazijiet ta' sensittività għal apramycin.

Tużax fl-ghoġġiela b'rumen funzjonali.

Tużax f'annimali li jsofru minn disturb tal-kliewi.

8. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

M'hemm xejn magħruf.

Jekk tinnota xi effetti serji anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-medicina ma ħadmitx, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

9. SPEĊI LI GHALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Qżieqeż (qżieqeż zgħar miftuma), ghoġġiela preruminanti, tiġieġ (*broilers*) u fniek.

10. DOŻA GHAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Kif jingħata:

Biex jingħata permezz ta' ilma tax-xorb. Is-sistemi tax-xorb għandhom ikunu nodfa u mingħajr sadid biex jiġi evitat tnaqqis fl-attività.

Fil-każ tal-ghoġġiela, jista' jingħata fil-halib jew sostitut tal-halib.

Ammonti li jridu jingħataw:

Qżieqeż:

Agħti 12,500 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 22.5 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 7 ijiem konsekuttivi.

Ghoġġiela:

Agħti 40,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 72 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Tiġieġ:

Agħti 80,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 144 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Fniek:

Agħti 20,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 36 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

11. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

It-tehid ta' ilma medikat jiddependi fuq il-kundizzjoni klinika tal-annimali. Sabiex jinkiseb id-dożaġġ korrett, il-koncentrazzjoni tal-prodott medicinali veterinarju għandha tiġi aġġustata kif suppost.

Il-piż tal-annimal għandu jiġi stabbilit b'mod preċiż kemm jista' jkun sabiex ma tingħatax doża nieqsa. L-ilma medikat għandu jkun l-uniku sors ta' xorb. L-ilma medikat tax-xorb irid jinbidel kull 24 siegħa. Soluzzjonijiet fil-halib u sostitut ta' halib rikostitwit għandhom jiġu ppreparati immedjatament qabel l-użu.

Annimali b'kundizzjonijiet kliniċi akuti jew severi li ma jkunux jistgħu jixorbu, għandhom jirċievu trattament parenterali adegwat.

L-ammont tal-prodott (mg) li jrid jiġi inkorporat f'kull 1 L ta' ilma jew halib, għandu jiġi stabbilit skont il-formula li ġejja:

$$\frac{\text{Doża (mg ta' prodott għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum)}}{\text{Medja tal-ammont ta' ilma kuljum (L/annimal)}} \times \frac{\text{medja tal-piż tal-ġisem (kg) tal-annimali li jridu jiġu ttrattati}}{1} = \text{mg ta' prodott għal kull litru ta' ilma tax-xorb/halib}$$

12. PERJODU TA' TIŻMIM

Żmien ta' tiżmim:

Qżieqez:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiēm.

Għoġġiela:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: 28 jum.

Tiġieġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiēm.

Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum min-nies. Tużax fi żmien 4 ġimghat sa meta jibdwu ibidu.

Fniek:

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiēm.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦALL-HAŻNA

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xaħar.

14. TWISSIJIET SPEĊJALI

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà ta' batterji iżolati mill-annimal. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika lokali (reġjonali, fuq livell ta' razzett) dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira.

Fejn issir dijanjosi ta' *Salmonella* Dublin fir-razzett, allura, miżuri ta' kontroll li jinkludu l-monitoraġġ kontinwu tal-istat tal-marda, tilqim, bijosigurtà u kontrolli tal-moviment, għandhom jiġu kkunsidrati. Il-programmi ta' kontroll nazzjonali għandhom jiġu segwiti fejn ikunu disponibbli.

L-użu tal-prodott veterinarju mediċinali li ma jsegwix mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor jista' jżid il-prevalenza ta' batterji rezistenti għal apramycin, u jista' jnaqqas l-effettività tat-trattament b'aminoglycosides minħabba l-potenzjal ta' rezistenza inkroċjata.

Politiki antimikrobjali uffiċjali, nazzjonali u reġjonali għandhom jiġu kkunsidrati meta jintuża l-prodott mediċinali veterinarju.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali:

Nies li huma sensittivi għal apramycin jew kwalunkwe aminoglycoside ieħor għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott.

Dan il-prodott jista' jikkawża irritazzjoni jew sensitizzazzjoni wara kuntatt mal-ġilda jew mal-ġhajnejn jew permezz ta' ġbid man-nifs.

Evita kuntatt mal-ġhajnejn, mal-ġilda u mal-membrani mukużi, u li tiġbed trab man-nifs waqt il-preparazzjoni tal-ilma/ħalib bil-mediċina.

Uża tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti, maskra, goggles u hwejjeġ protettivi meta tmiss mal-prodott.

Aħsel idejk wara li tużah.

F'każ ta' kuntatt mal-ġhajnejn, laħlah iż-żona affettwata b'ħafna ilma. F'każ ta' kuntatt mal-ġilda, aħsel sewwa bis-sapun u l-ilma. Jekk l-irritazzjoni tippersisti, fittex parir mediku.

F'każ li tibilgħu b'mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turi l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit tabib.

F'każ li jidhru sintomi wara l-esponiment bħal raxx tal-ġilda, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turih il-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta. Nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn u tal-ġhajnejn, jew diffikultà biex tieħu n-nifs, huma sintomi aktar serji u jeħtieġu attenzjoni medika urġenti.

Tqala u treddigh:

Qżieqeż:

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma gietx stabbilita waqt it-tqala u t-treddigh fi qżieqeż nisa.

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

Baqar:

L-użu tiegħu mhux rakkomandat waqt it-tqala jew fit-treddigh.

Fniek:

Dozi orali ta' apramycin mogħtija mis-6 sat-18-il jum tat-tqala (li jinkludu dozi taħt id-dozi terapewtiċi), urew evidenza ta' effetti fetotossiċi. Tużax waqt it-tqala.

Żmien il-bidien:

Tigieġ:

Tużax fit-tigieġ li jkunu jbidu u fi żmien 4 ġimgħat sa meta jibdew ibidu.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni:

L-aminoglycosides jista' jkollhom influwenza negattiva fuq il-funzjoni tal-kliwi. L-ġhoti ta' aminoglycosides lil annimali li jkunu qed isofru minn indeboliment tal-kliwi jew meta jingħataw flimkien ma' sustanzi li jaffettwaw ukoll il-funzjoni tal-kliwi, jista' għalhekk jikkawża riskju ta' intossikazzjoni.

L-aminoglycosides jistgħu jikkawżaw imblokk newromuskolari. Għalhekk hu rakkomandat li tikkunsidra dan l-effett meta tagħti l-loppju lil annimali ttrattati.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti):

Qżieqeż: Il-qżieqeż ingħataw sa disa' darbiet il-livell rakkomandat tal-użu fl-ilma tax-xorb tagħhom għal 28 jum mingħajr l-ebda reazzjoni negattiva.

Għoġġiela: L-għoġġiela ngħataw apramycin fis-sostitut tal-ħalib kuljum għal ħamest ijiem, b'dozi sa 120 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Ma kien hemm l-ebda effett tossiku.

Tigieġ: Ma kien hemm l-ebda mortalità meta t-tigieġ ingħataw doża orali waħda ta' 1,000 mg/kg ta' piż tal-ġisem. It-tigieġ ingħataw sa 5 darbiet il-livell rakkomandat għal 15-il jum mingħajr l-ebda reazzjoni negattiva.

Intossikazzjonijiet possibbli jistghu jintgħarf mis-sintomi li ġejjin: ippurgar artab, dijarea, rimettar (telf ta' piż, anoressija, u sintomi simili), indeboliment tal-kliewi u effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (attività mnaqqsa, telf tar-riflessi, konvulzjonijiet, eċċ.).
Taqbiżx id-doża rakkomandata.

Inkompatibilitajiet:

Fin-nuqqas ta' studji dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

15. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku.
Staqs lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa.
Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jipproteġu l-ambjent.

16. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

<{JJ/XX/SSSS}>

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

17. TAGHRIF IEHOR

In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Qartas tal-polyethylene terephthalate (PET)/polyethylene/fojl tal-aluminju/surlyn ionomer b'4 saffi, issiġillat permezz tas-shana u pressjoni. Kull qartas fih 1×10^6 IU ta' apramycin u piż ta' 1.8 g tal-prodott. Il-qratas huma ppakkjati f'kaxxi tal-kartun li fihom 50 qartas.

Qartas tal-polyethylene terephthalate (PET)/polyethylene/fojl tal-aluminju/surlyn ionomer b'4 saffi, issiġillat permezz tas-shana u pressjoni. Kull qartas fih 2×10^6 IU ta' apramycin u piż ta' 3.6 g tal-prodott. Il-qratas huma ppakkjati f'kaxxi tal-kartun li fihom 50 qartas.

Flixkun tal-polyethylene b'densità għolja b'għatu bil-kamini tal-polypropylene. Kull qartas fih 50×10^6 IU ta' apramycin u piż ta' 91 g tal-prodott.

Borża tal-karti laminata tat-tip *block bottomed*, magħluqa permezz ta' *heat-sealing jaws* ippressurizzati. Kull borża fiha $1,000 \times 10^6$ IU ta' apramycin u piż ta' 1,812 g tal-prodott.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistghu qegħdin fis-suq.

18. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għall-kura tal-animali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

19. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

20. DATA TA' SKADENZA

JIS {xahar/sena}

Ladarba jiġi dilwit, uża fi żmien 24 siegħa.

Ladarba jinfetħ uża fi żmien 28 jum.

21. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

22. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR
--

Lott:

(qartas)

FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:
(L-isem ivvintat tal-prodott mediċinali veterinarju)
Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib għall-qżieqeż, għoġġiela, tiġieġ u fniek

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq: *Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott: *Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<L-Isem ivvintat>

552,000 IU/g ta' trab għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib għall-qżieqeż, għoġġiela, tiġieġ u fniek
Apramycin (sulfate)

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

1 g fiha 552,000 IU ta' apramycin (bħala apramycin sulfate).
Trab granulari ta' lewn kannella ċar sa medju.

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Qżieqeż (qżieqeż żgħar miftuma):

Trattament ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Għoġġiela preruminanti:

Trattament ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* u mard kliniku li jinfirex malajr minhabba *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) suxxettibbli għal apramycin. It-trattament għandu jkun ibbażat fuq konferma minn qabel tas-*Salmonella* serovars involuti, jew talinqas id-disponibbiltà ta' dejta epidemjoloġika li tikkonferma l-preżenza ta' dan is-serovar.

Tiġieġ:

Trattament ta' kolibaċillożi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Fniek:

Trattament u metafilassi ta' enterite batterjali kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal apramycin.

Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma' jintuża l-prodott.

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tużax f'każijiet ta' sensittività għal apramycin.

Tużax fl-għoġġiela b'rumen funzjonali.

Tużax f'annimali li jsufri minn disturb tal-kliewi.

6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

M'hemm xejn maghruf.

Jekk tinnota xi effetti serji anke daww mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-mediċina ma ħadmitx, jekk joġġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI LI GĦALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Qżieqeż (qżieqeż żgħar miftuma), għoġġela preruminanti, tiġieġ (*broilers*) u fniek.

8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Kif jingħata:

Biex jingħata permezz ta' ilma tax-xorb. Is-sistemi tax-xorb għandhom ikunu nodfa u mingħajr sadid biex jiġi evitat tnaqqis fl-attività.

Fil-każ tal-għoġġela, jista' jingħata fil-ħalib jew sostitut tal-ħalib.

Ammonti li jridu jingħataw:

Qżieqeż:

Agħti 12,500 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 22.5 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 7 ijiem konsekuttivi.

Għoġġela:

Agħti 40,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 72 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Tiġieġ:

Agħti 80,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 144 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Fniek:

Agħti 20,000 IU ta' apramycin sulfate għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 36 mg tal-prodott/kg ta' piż tal-ġisem), kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

It-teħid ta' ilma medikat jiddependi fuq il-kundizzjoni klinika tal-annimali. Sabiex jinkiseb id-dożaġġ korrett, il-koncentrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju għandha tiġi aġġustata kif suppost.

Il-piż tal-annimal għandu jiġi stabbilit b'mod preċiż kemm jista' jkun sabiex ma tingħatax doża nieqsa. L-ilma medikat għandu jkun l-uniku sors ta' xorb. L-ilma medikat tax-xorb irid jinbidel kull 24 siegħa. Soluzzjonijiet fil-ħalib u sostitut ta' ħalib rikostitwit għandhom jiġu ppreparati immedjatement qabel l-użu.

Annimali b'kundizzjonijiet kliniċi akuti jew severi li ma jkunux jistgħu jixorbu, għandhom jirċievu trattament parenterali adegwat.

L-ammont tal-prodott (mg) li jrid jiġi inkorporat f'kull 1 L ta' ilma jew ħalib, għandu jiġi stabbilit skont il-formula li ġejja:

$$\frac{\text{Doża (mg ta' prodott għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum)} \times \text{medja tal-piż tal-ġisem (kg) tal-annimali li jridu jiġu ttrattati}}{\text{Medja tal-ammont ta' ilma kuljum (L/annimal)}} = \text{mg ta' prodott għal kull litru ta' ilma tax-xorb/ħalib}$$

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Żmien ta' tiżmim:

Qżieqeż:

Laham u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

Għoġġiela:

Laham u ġewwieni tal-annimali: 28 jum.

Tiġieġ:

Laham u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum min-nies. Tużax fi żmien 4 ġimghat sa meta jibdedw ibidu.

Fniek:

Laham u ġewwieni tal-annimali: Xejn jiem.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandu bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali sabiex jinħażen.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetħ il-kontenitur għall-ewwel darba: Uża immedjatement. Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit fl-ilma tax-xorb/sostitut tal-ħalib skont l-istruzzjonijiet: 24 siegħa.

12. TWISSIJIET SPEĊJALI

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà ta' batterji iżolati mill-annimal. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika lokali (reġjonali, fuq livell ta' razzett) dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira.

Fejn issir dijanjosi ta' *Salmonella* Dublin fir-razzett, allura, miżuri ta' kontroll li jinkludu l-monitoraġġ kontinwu tal-istat tal-marda, tilqim, bijosigurtà u kontrolli tal-moviment, għandhom jiġu kkunsidrati. Il-programmi ta' kontroll nazzjonali għandhom jiġu segwiti fejn ikunu disponibbli.

L-użu tal-prodott veterinarju mediċinali li ma jsegwix mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor (SPC, Summary of product characteristics) jista' jżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal apramycin, u jista' jnaqqas l-effettività tat-trattament b'aminoglycosides minħabba l-potenzjal ta' reżistenza inkroċjata.

Politiki antimikrobjali uffiċjali, nazzjonali u reġjonali għandhom jiġu kkunsidrati meta jintuża l-prodott mediċinali veterinarju.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali:

Nies li huma sensittivi għal apramycin jew kwalunkwe aminoglycoside ieħor għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott.

Dan il-prodott jista' jikkawża irritazzjoni jew sensitizzazzjoni wara kuntatt mal-ġilda jew mal-ġhajnejn jew permezz ta' ġbid man-nifs.

Evita kuntatt mal-ġhajnejn, mal-ġilda u mal-membrani mukużi, u li tiġbed trab man-nifs waqt il-preparazzjoni tal-ilma/ħalib bil-mediċina.

Uża tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti, maskra, goggles u hwejjeg protettivi meta tmiss mal-prodott.

Ahsel idejk wara li tużah.

F'każ ta' kuntatt mal-ghajnejn, laħlaħ iż-żona affettwata b'ħafna ilma. F'każ ta' kuntatt mal-ġilda, ahsel sewwa bis-sapun u l-ilma. Jekk l-irritazzjoni tippersisti, fittex parir mediku.

F'każ li tibilgħu b'mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turi l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit tabib.

F'każ li jidhru sintomi wara l-esponiment bħal raxx tal-ġilda, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turih il-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta. Nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn u tal-ghajnejn, jew diffikultà biex tiehu n-nifs, huma sintomi aktar serji u jehtiegu attenzjoni medika urgenti.

Tqala u treddigh:

Qżieqeż:

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma gietx stabbilita waqt it-tqala u t-treddigh fi qżieqeż nisa. Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

Baqar:

L-użu tiegħu mhux rakkomandat waqt it-tqala jew fit-treddigh.

Fniek:

Dozi orali ta' apramycin mogħtija mis-6 sat-18-il jum tat-tqala (li jinkludu dozi taħt id-dozi terapewtiċi), urew evidenza ta' effetti fetotossiċi. Tużax waqt it-tqala.

Żmien il-bidien:

Tigieg:

Tużax fit-tigieg li jkunu jbidu u fi żmien 4 ġimgħat sa meta jibdew ibidu.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni:

L-aminoglycosides jista' jkollhom influwenza negattiva fuq il-funzjoni tal-kliwi. L-ġhoti ta' aminoglycosides lil annimali li jkunu qed isofru minn indeboliment tal-kliwi jew meta jingħataw flimkien ma' sustanzi li jaffettwaw ukoll il-funzjoni tal-kliwi, jista' għalhekk jikkawża riskju ta' intossikazzjoni.

L-aminoglycosides jistgħu jikkawżaw imblokk newromuskolari. Għalhekk hu rakkomandat li tikkunsidra dan l-effett meta tagħti l-loppju lil annimali ttrattati.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emergenza, antidoti):

Qżieqeż: Il-qżieqeż ingħataw sa disa' darbiet il-livell rakkomandat tal-użu fl-ilma tax-xorb tagħhom għal 28 jum mingħajr l-ebda reazzjoni negattiva.

Għoġġiela: L-għoġġiela ngħataw apramycin fis-sostitut tal-ħalib kuljum għal hamest ijiem, b'dozi sa 120 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Ma kien hemm l-ebda effett tossiku.

Tigieg: Ma kien hemm l-ebda mortalità meta t-tigieg ingħataw doża orali waħda ta' 1,000 mg/kg ta' piż tal-ġisem. It-tigieg ingħataw sa 5 darbiet il-livell rakkomandat għal 15-il jum mingħajr l-ebda reazzjoni negattiva.

Intossikazzjonijiet possibbli jistgħu jintgħarfu mis-sintomi li ġejjin: ippurgar artab, dijarea, rimettar (telf ta' piż, anoressija, u sintomi simili), indeboliment tal-kliwi u effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (attività mnaqqsa, telf tar-riflessi, konvulzjonijiet, eċċ.).

Taqbiż id-doża rakkomandata.

Inkompatibilitajiet:

Fin-nuqqas ta' studji dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma mahmug jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jipproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

<{JJ/XX/SSSS}>

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

15. TAGHRIF IEHOR

In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott:

Qartas tal-polyethylene terephthalate (PET)/polyethylene/fojl tal-aluminju/surlyn ionomer b'4 saffi, issiġillat permezz tas-shana u pressjoni. Kull qartas fih 1×10^6 IU ta' apramycin u piż ta' 1.8 g tal-prodott. Il-qratas huma ppakkjati f'kaxxi tal-kartun li fihom 50 qartas.

Qartas tal-polyethylene terephthalate (PET)/polyethylene/fojl tal-aluminju/surlyn ionomer b'4 saffi, issiġillat permezz tas-shana u pressjoni. Kull qartas fih 2×10^6 IU ta' apramycin u piż ta' 3.6 g tal-prodott. Il-qratas huma ppakkjati f'kaxxi tal-kartun li fihom 50 qartas.

Flixxun tal-polyethylene b'densità għolja b'għatu bil-kamini tal-polypropylene. Kull qartas fih 50×10^6 IU ta' apramycin u piż ta' 91 g tal-prodott.

Borża tal-karti laminata tat-tip *block bottomed*, magħluqa permezz ta' *heat-sealing jaws* ippressurizzati. Kull borża fiha $1,000 \times 10^6$ IU ta' apramycin u piż ta' 1,812 g tal-prodott.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.