

Bijlage I

**Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van de
diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen,
houders van de vergunning voor het in de handel brengen
in de lidstaten**

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Denemarken	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramycinesulfaat	Apramycinesulfaat 333 mg/l equivalent aan apramycine 230 mg/ml	Poeder voor gebruik in drinkwater	Kalf, varken	Oraal
Frankrijk	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Apramycinesulfaat	1 g poeder bevat 1 g apramycine (als sulfaat)	Poeder voor drinkoplossing	Kalf, varken, konijn	Oraal
Duitsland	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)	Apramycinesulfaat	1 g poeder bevat 500 mg apramycine als apramycinesulfaat in 2,2 ml equivalent aan 1 g poeder	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varken (big en mestvarken)	Oraal

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Ierland	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycinesulfaat	100% w/w	Poeder voor drank	Kalf, varken, kip	Oraal
Italië	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	Apramycinesulfaat	100 g poeder bevat 100 g apramycinesulfaat	Poeder voor drank	Varken, vleeskuiken, konijn	Oraal
Portugal	Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fracção A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Apralan Pó para solução oral para administração na água de bebida para vitelos, suínos e frangos	Apramycinesulfaat	Apramycinesulfaat equivalent aan 50 g apramycineactiviteit per fles. Apramycinesulfaat equivalent aan 1000 g apramycineactiviteit per zak.	Poeder voor drank	Kalf, varken, kip	Oraal

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Spanje	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramycinesulfaat	Apramycinesulfaat equivalent aan 50 g apramycineactiviteit per fles. Apramycinesulfaat equivalent aan 1000 g apramycineactiviteit per zak.	Poeder voor drank	Rund, varken, kip, konijn	Oraal
Nederland	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramycinesulfaat	100%	Poeder voor orale toediening	Pre- ruminerend kalf, varken, vleeskuiken	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycinesulfaat	Apramycinesulfaat equivalent aan 50 g apramycineactiviteit per fles. Apramycinesulfaat equivalent aan 1 g apramycineactiviteit per sachet. Apramycinesulfaat equivalent aan 1000 g apramycineactiviteit per zak.	Poeder voor drank	Kalf, varken, kip	Oraal

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Girolan en de verwante naam Apralan (zie bijlage I)

1. Inleiding

Girolan en de verwante naam Apralan is een poeder voor gebruik in drinkwater/melk dat als werkzame stof apramycinesulfaat bevat. Apramycine is een breed spectrum aminocyclitol-antibioticum dat wordt aangemaakt door een stam van *Streptomyces tenebrarius*. Apramycine heeft een bactericide werking bij minimale remmende concentraties (MIC's) en is werkzaam tegen gramnegatieve en grampositieve bacteriën en sommige stammen van mycoplasma.

Op 24 juni 2016 heeft Spanje krachtens artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een verwijzingsverzoek ingediend voor Girolan en de verwante naam Apralan. Het verwijzingsverzoek was gebaseerd op bedenkingen in verband met de uiteenlopende beslissingen die EU-lidstaten op nationaal niveau hebben genomen, met als gevolg discrepanties in de productinformatie, onder andere met betrekking tot doeldiersoorten, indicaties voor gebruik, dosering (dosis en duur) en wachttijden. Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) werd verzocht advies uit te brengen over deze kwestie en de productinformatie voor Girolan en de verwante naam Apralan (hierna Girolan genoemd) te harmoniseren.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Het CVMP merkte op dat in alle productinformatie voor Girolan de werkzame stof werd uitgedrukt als 'g apramycine-activiteit'. Dit werd niet aanvaardbaar geacht omdat de sterkte van de werkzame stof dient te worden uitgedrukt in IE/g product, aangezien de testresultaten worden vastgesteld op basis van een microbiologische methode. Op basis van historische batchgegevens werd een doelsterkte van 552 000 IE/g apramycine vastgesteld en werden alle verwijzingen naar 'g apramycine-activiteit' in de productinformatie vervangen door het equivalent ervan in IE/g product. Daarnaast werd in sommige lidstaten een meethulpmiddel goedgekeurd voor de toediening van Girolan. Dit werd ook niet aanvaardbaar geacht, aangezien dosering op basis van het gewicht van het product in termen van reproduceerbaarheid van de dosis het meest geschikt werd geacht; alle verwijzingen naar het meethulpmiddel werden derhalve uit de productinformatie verwijderd. Verder werd, rekening houdend met de ingediende gegevens en in lijn met de 'Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)¹', de houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking, die drie jaar was, verlaagd tot 18 maanden.

Varkens (gespeende biggen)

Varkens zijn goedgekeurd als doeldiersoort voor alle producten waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, evenals de voorgestelde indicatie, 'Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor apramycine.' Ter ondersteuning hiervan overlegde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in-vitrogevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

De MIC₉₀-waarden uit een groot pan-Europees onderzoek werden voor apramycine tegen *E. coli* afkomstig van varkens vastgesteld op 16 µg/ml. Deze gegevens komen overeen met de gepubliceerde literatuur. Er werd een wild-type drempelwaarde van ≥32 µg/ml voorgesteld voor *E. coli* afkomstig van varkens. Recente gegevens van klinische isolaten van verschillende Europese landen wezen uit dat het resistentiepercentage van *E. coli* tegen apramycine toeneemt. Uit

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

sommige onderzoeken kwamen resistentiepercentages naar voren van 38% (MIC-gegevens) of nog hoger voor schijfdiffusie (tot 82,1%).

Wat veldonderzoeken betreft, werden er 23 proeven overgelegd waarin Girolan oplosbare poeder werd gebruikt voor de behandeling van colibacillose na het spenen. Deze proeven werden uitgevoerd in Canada, Griekenland, Italië, Spanje en het Verenigd Koninkrijk. In de onderzoeken werd het effect geanalyseerd van doseringen apramycine tussen 3,45 mg/kg lichaamsgewicht (lg)/dag en 75 mg/kg lg/dag, gedurende 3, 5 of 7 opeenvolgende dagen toegediend via het drinkwater. Apramycine bleek werkzaam te zijn op basis van grotere gewichtstoename, verbeterde voerefficiëntie, verlaging van het sterftepercentage en vermindering van de ernst van diarree en klinische tekenen. De dagelijkse toediening van apramycine met een dosis van 12 500 IE apramycine per kg lg (overeenkomend met 22,5 mg product/kg lg), gedurende zeven dagen toegediend via het drinkwater, bleek een effectieve methode te zijn voor de bestrijding van colibacillose na het spenen bij biggen.

Er moet worden opgemerkt dat Girolan in sommige lidstaten ook goedgekeurd was voor gebruik tegen *Salmonella* bij varkens; de vergunninghouder besloot deze indicatie echter te verwijderen, aangezien deze niet kon worden ondersteund. Het CVMP aanvaardde deze verwijdering van *Salmonella*.

Wat de wachttijd betreft: de gegevens over residudepletie wezen erop dat apramycine na orale toediening over het algemeen niet goed uit de darmen wordt geabsorbeerd, wat overeenkomt met de beschikbare informatie in gepubliceerde literatuur. De voorgestelde wachttijd van nul dagen voor varkensvlees en -orgaanvlees werd derhalve aanvaardbaar geacht.

Nog niet herkauwende kalveren

Kalveren zijn goedgekeurd in Denemarken, Frankrijk, Ierland, Nederland, Portugal, Spanje en het Verenigd Koninkrijk. Ter ondersteuning van de indicatie 'behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* en klinische uitbraken als gevolg van *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin gevoelig voor apramycine' overlegde de vergunninghouder in-vitro gevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

De MIC₉₀-waarden uit een groot pan-Europees onderzoek werden voor apramycine tegen *E. coli* afkomstig van kalveren vastgesteld op 16 µg/ml. Deze gegevens komen overeen met de beschikbare informatie in gepubliceerde literatuur. Er werd een wild-type drempelwaarde van ≥32 µg/ml voorgesteld voor *E. coli* afkomstig van runderen. Verdere gegevens van klinische isolaten van verschillende Europese landen wezen uit dat het resistentiepercentage van *E. coli* tegen apramycine tot 12% bedraagt.

Er werd geoordeeld dat *Salmonella*-stammen doorgaans gevoelig zijn voor apramycine (MIC≤16 µg/ml), maar er moet worden opgemerkt dat alleen *Salmonella*-uitbraken met klinische tekenen (in het geval van kalveren veroorzaakt door *Salmonella* Dublin) mogen worden behandeld met apramycine. Ingediende aanvullende gegevens uit 2014 wijzen erop dat *Salmonella* Dublin vooral gevoelig was voor apramycine (96,5% van de isolaten waren gevoelig voor alle antimicrobiële middelen in het panel, waaronder apramycine).

In Griekenland, Italië, Spanje en het Verenigd Koninkrijk werden zeven blinde proeven uitgevoerd. Bij deze onderzoeken waren mannelijke kalveren van ongeveer één week oud die op natuurlijke wijze waren geïnfecteerd met *E. coli* en/of *Salmonella* spp. Apramycine werd gedurende vijf opeenvolgende dagen toegediend in een dosis van 0, 20 en 40 mg apramycine-activiteit per kg lg eenmaal daags. Alle kalveren ondergingen ten minste tijdens de eerste week van iedere proef iedere dag een volledig klinisch onderzoek. Apramycine gedurende vijf opeenvolgende dagen eenmaal daags oraal toegediend aan kalveren in een dosering van 20 mg apramycine/kg lg of 40 mg apramycine/kg lg was werkzaam bij het verlagen van de mortaliteit. Het lichaamsgewicht van de overlevende kalveren in de onbehandelde controlegroep nam tijdens de periode van twaalf

dagen niet toe terwijl bij de overlevende kalveren in de behandelde groepen dagelijks een significante gemiddelde toename van het lichaamsgewicht optrad. De totale klinische score verbeterde in de groep die 40 mg apramycine/kg Ig kreeg toegediend sneller dan in de groep met 20 mg apramycine/kg Ig en verbeterde in de groep met 20 mg apramycine/kg Ig sneller dan in de groep met 0 mg apramycine/kg Ig. Alle geïsoleerde bacteriën van behandelde en onbehandelde dieren waren gevoelig voor 16 µg/ml of minder apramycine. De orale toediening van apramycine in een dosis van 20 mg/kg Ig of 40 mg/kg Ig gedurende vijf opeenvolgende dagen bleek werkzaam te zijn bij de behandeling van colibacillose en salmonellose bij jonge kalveren onder veldomstandigheden.

Met betrekking tot *Salmonella* werd een reeks van 27 verdere experimenten uitgevoerd bij kalveren, waarvan 15 therapeutische en 12 profylactische. Bij deze onderzoeken waren kalveren van één tot drie dagen oud experimenteel onderworpen aan provocatie met *Salmonella* Dublin of *Salmonella typhimurium*, de meest voorkomende serovars van *Salmonella* spp. bij runderen. De gebruikte doses apramycinebase of apramycinesulfaat waren 0, 5,5, 11, 22 en/of 44 mg/kg Ig/dag gedurende vijf of tien opeenvolgende dagen. Mortaliteit was het voornaamste criterium voor de werkzaamheid: De resultaten afkomstig van deze proeven toonden aan dat apramycinesulfaat en apramycinebase, zowel voor de behandeling als voor preventie van experimentele salmonellose bij kalveren, even goed werken. Voor doses apramycine tot 22 mg/kg Ig leidde de behandeling tot een bijna lineaire dosisrespons uitgedrukt in percentage overleving. Er werd aangetoond dat 22 tot 44 mg apramycine per kg Ig gedurende vijf tot tien opeenvolgende dagen leidde tot een werkzame behandeling tegen experimentele salmonellose bij kalveren.

Het CVMP was van oordeel dat het gebruik van antimicrobiële middelen bij *Salmonella* de selectiedruk zou vergroten en mogelijk de verspreiding van antimicrobiële resistentie zou bevorderen. Zelfs aan de gastheer aangepaste serovars (zoals *Salmonella* Dublin) zouden ziekten bij mensen kunnen veroorzaken (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³); bij het gebruik van antimicrobiële middelen bij voedselproducerende dieren dienen de zoönotische rol van *Salmonella* en de gevolgen voor de volksgezondheid derhalve in overweging worden genomen (EFSA en ECDC, 2016⁴). Er wordt erkend dat *Salmonella* Dublin bij mensen een weinig voorkomende oorzaak van salmonellose is, maar infectie kan ernstig zijn.

Recente publicaties in de wetenschappelijke literatuur wijzen er echter op dat de ziekte in Europa voorkomt bij runderen, bijvoorbeeld in Ierland (O'Leary, 2014⁵) en het Verenigd Koninkrijk (Henderson en Mason, 2017⁶). Apramycine bleek werkzaam te zijn bij de behandeling van *Salmonella*-infecties bij kalveren waar het gebruik ervan de mortaliteit verlaagde; het gebruik ervan kan derhalve worden gerechtvaardigd om redenen van dierenwelzijn. Daarnaast genoot het gebruik van apramycine de voorkeur boven het potentiële gebruik van meer kritieke antimicrobiële middelen zoals fluorochinolonen. Het CVMP was derhalve van oordeel dat het gerechtvaardigd is de indicatie voor *Salmonella* Dublin voor Girolan te handhaven. In dit verband werd het noodzakelijk geacht om de volgende zin toe te voegen in rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) 'Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren': 'Wanneer de diagnose *Salmonella* Dublin op het boerenbedrijf wordt gesteld, moeten bestrijdingsmaatregelen waaronder doorlopende controle van de ziektestatus, vaccinatie, bioveiligheid en controle op

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

verplaatsingen worden overwogen. Indien beschikbaar, dienen nationale bestrijdingsprogramma's te worden gevolgd.'

De overeengekomen geharmoniseerde dosis voor beide indicaties was 40 000 IE apramycine per kg lg (overeenkomend met 72 mg product/kg lg) per dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Wat de wachttijd betreft: van alle overgelegde residudepletie-onderzoeken werd er slechts één toereikend geacht voor statistische analyse. De dosering en de toedieningsweg en -frequentie komen overeen met wat in de productinformatie werd voorgesteld. Op basis van dit onderzoek werd een wachttijd van 28 dagen voor kalfsvlees en -orgaanvlees vastgesteld, wat ondersteund wordt door de andere verstrekte referenties.

Kippen

Kippen zijn goedgekeurd in Ierland, Italië, Nederland, Portugal, Spanje en het Verenigd Koninkrijk. De voorgestelde indicatie was 'behandeling van colibacillose veroorzaakt door *Escherichia coli* en niet zoönotische *Salmonella* (*Salmonella Pullorum* en *Salmonella Gallinarum*) gevoelig voor apramycine'. Ter ondersteuning van deze indicatie overlegde de vergunninghouder in-vitro gevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

In diverse Europese monitoringprogramma's waren *E. coli*-isolaten van kippen gevoelig voor apramycine. De MIC₉₀ was 8 µg/ml of minder. Het CVMP merkte op dat gegevens van klinische isolaten van verschillende Europese landen uitwezen dat het resistentiepercentage van *E. coli* tegen apramycine lager dan 10% is.

De vergunninghouder heeft twaalf veldonderzoeken ingediend ter ondersteuning van de werkzaamheid voor de indicatie tegen *E. coli*. Deze onderzoeken werden in Griekenland, Italië en Jordanië uitgevoerd met 27-29 dagen oude vleeskuikens van commerciële landbouwbedrijven met een natuurlijke *E. coli*-infectie. In alle proeven werden de dieren ter bevestiging van de diagnose vóór aanvang van de behandeling onderzocht. Waar mogelijk werden gevoeligheidstests en serotypering van bacteriële isolaten uitgevoerd. De verkregen resultaten wezen op een statistisch significant verschil met betrekking tot mortaliteit tussen alle apramycine-groepen en de controlegroepen die geen apramycine kregen toegediend. Er werd een duidelijke dosisrespons waargenomen voor het sterftepercentage.

In dit verband moet worden opgemerkt dat colibacillose bij kippen in feite een systemische infectie is waar diverse organen bij betrokken zijn, en dat het ademhalingsstelsel de voornaamste toegangsroute is. Hoewel de respiratoire route wordt beschouwd als een significante toegangsroute, zijn antimicrobiële middelen naar verwachting werkzaam op de infectieplaats. In dit verband moet er rekening mee worden gehouden dat de werkzaamheid van het middel werd ondersteund door diverse onderzoeken, waarbij het diergeneesmiddel werd toegediend ter behandeling en niet ter preventie. In deze onderzoeken werden de dieren vóór aanvang van de behandeling bacteriologisch onderzocht om de diagnose te bevestigen en werden er laesies in verschillende organen vastgesteld; de behandeling leidde tot een daling van de mortaliteit en kadavers vertoonden geen laesies. Concluderend wordt gesteld dat de ingediende documentatie het therapeutisch gebruik van Girolan voor colibacillose bij kippen ondersteunt.

Met betrekking tot de indicatie voor *Salmonella* werden recente gegevens overgelegd die wezen op grote gevoeligheid voor apramycine voor *Salmonella* spp.; de enige gegevens die specifiek betrekking hadden op *Salmonella Gallinarum* waren echter afkomstig uit Nigeria (Agbaje *et al.*, 2010⁷) en Korea (Kang *et al.*, 2010⁸) en de epidemiologische situatie in Europa is mogelijk anders.

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](#)

Er werden geen gegevens verstrekt voor *Salmonella* Pullorum. Er waren geen recente gegevens beschikbaar over de gevoeligheid van *Salmonella* Gallinarum- of *Salmonella* Pullorum-isolaten die in klinische gevallen in Europa waren verkregen aangezien salmonellose veroorzaakt door deze serovars sinds 2007 niet meer in Europa is waargenomen.

De vergunninghouder verstrekke één veldonderzoek met kippen die kunstmatig geïnfecteerd waren met *Salmonella* Pullorum. Het doel was de werkzaamheid te beoordelen van apramycinesulfaat, dat als behandeling voor deze infecties gedurende vijf opeenvolgende dagen in doses van 75, 150 en 225 mg/liter via het drinkwater werd toegediend. Uit de onderzoeken kon worden geconcludeerd dat *Salmonella* Pullorum-infecties met apramycine konden worden bestreden. Ook nu werden er geen gegevens voor *Salmonella* Gallinarum verstrekt en daarom werd deze bacterie voor deze indicatie verder buiten beschouwing gelaten.

Salmonella is in Europa een van de meest voorkomende micro-organismen die bij mensen via voedsel overgedragen uitbraken en gevallen van zoönoses veroorzaken (EFSA en ECDC, 2016⁴). Europese bestrijdingsprogramma's voor *Salmonella* bij pluimvee in Europa waren gericht op *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow en *Salmonella* Infantis, als de vijf meest voorkomende serovars bij salmonellose bij mensen (Verordening (EG) nr. 2160/2003⁹). In de dagelijks taalgebruik worden deze vijf serovars in nationale bestrijdingsprogramma's voor pluimvee in Europa aangeduid als zoönotisch. Volgens Verordening (EG) nr. 1177/2006¹⁰ mogen antimicrobiële middelen niet worden gebruikt als onderdeel van nationale bestrijdingsprogramma's voor *Salmonella* vanwege de risico's voor de volksgezondheid in verband met de ontwikkeling, selectie en verspreiding van resistentie. Ziekte veroorzaakt door *Salmonella* Pullorum wordt echter beschouwd als uitzonderlijke omstandigheid die vereist dat klinisch getroffen kuddes worden behandeld (of geslacht). Dit staat vermeld in Verordening (EG) nr. 2160/2003⁹ en is gebaseerd op het EFSA-advies (2004)¹¹.

In datzelfde EFSA-document staat echter ook het volgende:

- Ieder gebruik van antimicrobiële middelen bij pluimvee zal leiden tot een hoger risico op het ontstaan en de verspreiding van resistentie bij zoönotische bacteriën zoals *Salmonella* spp.
- In het algemeen is er, vanuit een standpunt van voedselveiligheid/volksgezondheid, weinig rechtvaardiging voor het gebruik van antimicrobiële middelen bij de bestrijding van *Salmonella* spp. bij pluimvee. Bij ieder gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden om redenen van diergezondheid en dierenwelzijn moeten de gevolgen voor de volksgezondheid worden onderkend.
- Het gebruik van antimicrobiële middelen is nooit volledig effectief bij de bestrijding van *Salmonella* spp. omdat het niet mogelijk is alle organismen uit een geïnfecteerde kudde te elimineren.
- Als antimicrobiële middelen worden gebruikt bij vermeerderingskoppels of de rechtstreekse nakomelingen ervan, bestaat het risico dat geselecteerde resistente bacteriën zich via besmetting van broedeieren en broederijen verspreiden naar meerdere kuddes.
- Er werden geen specifieke voordelen vastgesteld voor het gebruik van antimicrobiële middelen in het geval van vleesproducerende kuddes. Antimicrobiële behandeling van vleesproducerende vogels vergroot het risico op besmetting van kadavers met resistente *Salmonella* spp. en

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

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

¹¹ EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. The EFSA Journal (2004) 115, 1-76¹² Regulation (EU) 2016/429 of the European Parliament and of the Council on transmissible animal diseases and amending and repealing certain acts in the area of animal health ('Animal Health Law') – [link](#)

Campylobacter spp. alsook resistente commensale bacteriën, die ook resistentiegenen kunnen overdragen op andere bacteriën.

- Als reeds sprake is van antimicrobiële resistentie of wanneer deze zich ontwikkelt of is verworven, zal het gebruik van antimicrobiële middelen voor de behandeling van klinisch geïnfecteerde kuddes, voor de preventie van *Salmonella*-infectie of voor de behandeling van geïnfecteerde kuddes zonder klinische tekenen de selectie en verspreiding van resistente bacteriële stammen in de gehele productiepiramide versterken.

Bovendien staat in artikel 46 van Verordening (EU) nr. 2016/429 ('diergezondheidswetgeving')¹², die voorziet in regels voor de preventie en bestrijding van op dieren of mensen overdraagbare dierziekten, dat de lidstaten maatregelen kunnen nemen betreffende het gebruik van diergeneesmiddelen voor in de lijst opgenomen ziekten, om te zorgen voor een zo efficiënt mogelijke preventie of bestrijding van die ziekten, mits die maatregelen passend en noodzakelijk zijn. Deze maatregelen kunnen bijvoorbeeld bestaan uit het verbod en de beperking van het gebruik van diergeneesmiddelen. Zoönotische *Salmonella* is in deze verordening opgenomen. Verder zal de Europese Commissie in dit verband overeenkomstig artikel 264 gedelegeerde handelingen vaststellen tot wijziging van de bedoelde lijst. Een ziekte wordt in de lijst opgenomen als deze in overeenstemming met artikel 7 is beoordeeld. In dit verband werd¹³ *Salmonella*-infectie bij pluimvee (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* en *Salmonella arizonae*) in een recent wetenschappelijk advies van de EFSA (juni 2017) beoordeeld overeenkomstig de criteria van de diergezondheidswetgeving. Volgens de uitgevoerde beoordeling kan *Salmonella* geschikt worden geacht voor opname in de lijst voor interventie van de Unie zoals vastgelegd in artikel 5, lid 3, van de diergezondheidswetgeving. De voornaamste diersoorten die in de lijst zullen worden opgenomen zijn alle soorten gedomesticeerd pluimvee en wilde soorten, voornamelijk Anseriformes en Galliformes. In het rapport staat dat antimicrobiële middelen in ontwikkelingslanden bij commerciële kuddes zelden worden gebruikt voor de behandeling van *Salmonella Pullorum* en *Salmonella Gallinarum* aangezien ze de infectie niet uit kuddes elimineren en dat in plaats daarvan andere bestrijdingsmaatregelen worden toegepast, zoals een hoog niveau bioveiligheid, beperkingen op verplaatsingen en ruimingen.

Daarom concludeerde het CVMP dat de indicatie voor de behandeling van *Salmonella* bij pluimvee niet gerechtvaardigd kon worden en uit de productinformatie voor Girolan moet worden verwijderd.

Met betrekking tot de wachttijden voor kippenvlees en -orgaanvlees overlegde de vergunninghouder een aantal residuepleetie-onderzoeken. Alle onderzoeken werden uitgevoerd met de in de productinformatie voorgestelde maximale dosis. Rekening houdend met de beschikbare informatie werd de voorgestelde wachttijd van nul dagen voor kippenvlees en -orgaanvlees aanvaardbaar geacht.

Konijnen

Konijnen werden eerder goedgekeurd in Frankrijk, Italië en Spanje. Ter ondersteuning van de voorgestelde indicatie 'behandeling en metafylaxe van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor apramycine' overlegde de vergunninghouder in-vitro gevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

De beperkte MIC-gegevens duiden op een MIC₉₀ voor apramycine van 3,5 µg/ml voor *E. coli*-isolaten afkomstig van konijnen en een percentage van <20% resistente stammen.

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

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

Er werd een onlangs uitgevoerd centraal klinisch veldonderzoek overgelegd. Het onderzoek werd uitgevoerd volgens de beginselen van goede klinische praktijk. In deze blinde, gerandomiseerde proef werd Girolan, gedurende vijf opeenvolgende dagen toegediend met een dosering van 20 000 IE apramycine per kg lg (overeenkomend met 36 mg product/kg lg) per dag, vergeleken met een referentieproduct dat colistine bevat dat bij een dosis van 100 000 IE colistine/kg lg/dag werd toegediend in een controlegroep. De aanwezigheid van *E. coli* werd aangetoond met eerdere bacteriologische of klinische resultaten en werd bevestigd in monsters afkomstig van konijnen die na opname in het onderzoek waren gedood of dood werden aangetroffen. De behandelingsperiode startte twee weken na het spenen, toen de tekenen van colibacillose duidelijk waren vastgesteld. Na aanvang van de behandeling met het geneesmiddel steeg ook de cumulatieve mortaliteit, waarbij in de apramycine-groep non-inferioriteit werd aangetoond *ten opzichte van de* colistine-groep. Het CVMP concludeerde derhalve dat de voorgestelde indicatie gerechtvaardigd was.

Wat de wachttijd betreft: de gegevens over residudepletie wezen erop dat apramycine na orale toediening bij de dosering die in de productinformatie wordt voorgesteld over het algemeen niet goed uit de darmen wordt geabsorbeerd. De voorgestelde wachttijd van nul dagen voor konijnenvlees en -orgaanvlees werd derhalve aanvaardbaar geacht.

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Deze baten-risicobeoordeling wordt uitgevoerd in het kader van artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG, die in de huidige procedure het doel heeft binnen de EU harmonisatie te bereiken van de registratievoorwaarden voor het diergeneesmiddel Girolan. De verwijzing leidt tot volledige harmonisatie van de productinformatie. Deze evaluatie is gericht op kwesties met betrekking tot de harmonisatie waardoor de baten-risicoverhouding kan veranderen.

Girolan is een poeder voor gebruik in drinkwater/melk dat als werkzame stof apramycinesulfaat bevat. Apramycine is een breedspectrum aminocyclitol-antibioticum dat wordt aangemaakt door een stam van *Streptomyces tenebrarius*. Apramycine heeft een bactericide werking bij minimale remmende concentraties en is werkzaam tegen gramnegatieve en grampositieve bacteriën en sommige stammen van mycoplasma.

Beoordeling van de voordelen

De volgende indicaties voor Girolan en verwante namen kunnen op basis van de ingediende gegevens worden ondersteund:

Varkens (gespeende biggen):

Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor apramycine.

Nog niet herkauwende kalveren:

Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* en klinische uitbraken als gevolg van *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) gevoelig voor apramycine.

Kippen:

Behandeling van colibacillose veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor apramycine.

Konijnen:

De behandeling en metafylaxe van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor apramycine.

Varkens (gespeende biggen)

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *E. coli* overlegde de vergunninghouder in-vitrogevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

De MIC₉₀ van Europese isolaten van *E. coli* voor apramycine bleek 16 µg/ml te zijn met een wild-type drempelwaarde van ≥ 32 µg/ml. De verstrekte gegevens wezen er ook op dat resistentie tegen apramycine toeneemt bij *E. coli*-isolaten afkomstig van varkens en daarom werd de formulering 'gevoelig voor apramycine' aan de indicatie toegevoegd.

Uit de ingediende klinische gegevens bleek dat Girolan werkzaam was bij de behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *E. coli* bij toediening van 12 500 IE apramycine per kg lg (overeenkomend met 22,5 mg product/kg lg) per dag gedurende zeven opeenvolgende dagen.

Nog niet herkauwende kalveren

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *E. coli* en klinische uitbraken als gevolg van *Salmonella* Dublin overlegde de vergunninghouder in-vitrogevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

De MIC₉₀ van Europese isolaten van *E. coli* voor apramycine bleek 16 µg/ml te zijn met een wild-type drempelwaarde van ≥ 32 µg/ml. De verstrekte gegevens wezen er ook op dat resistentie tegen apramycine niet heel vaak voorkomt bij *E. coli*-isolaten afkomstig van runderen. *Salmonella*-stammen werden doorgaans gevoelig geacht voor apramycine (MIC $\leq$ 16 µg/ml) en <5% van de *Salmonella* Dublin-stammen bleek resistent te zijn tegen apramycine.

Uit de ingediende klinische gegevens bleek dat Girolan werkzaam was bij de behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *E. coli* en klinische uitbraken als gevolg van *Salmonella* Dublin bij toediening van 40 000 IE apramycine per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 72 mg product/kg lg) per dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Kippen

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van colibacillose overlegde de vergunninghouder in-vitrogevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

De MIC₉₀ van Europese isolaten van *E. coli* voor apramycine bleek 8 µg/ml of lager te zijn en het resistentiepercentage van *E. coli* afkomstig van kippen tegen apramycine was lager dan 10%.

Uit de ingediende klinische gegevens bleek dat Girolan werkzaam was bij de behandeling van colibacillose bij toediening van 80 000 IE apramycine per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 144 mg product/kg lg) per dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Met betrekking tot het gebruik van Girolan tegen *Salmonella* werd geoordeeld dat antimicrobiële middelen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1177/2006¹⁰ behoudens in uitzonderlijke omstandigheden niet mogen worden gebruikt voor de bestrijding en behandeling van *Salmonella* bij pluimvee. Bovendien staat in Verordening (EU) nr. 2016/429 ('diergezondheidswetgeving')¹² dat de lidstaten maatregelen kunnen nemen betreffende het gebruik van diergeneesmiddelen voor in de lijst opgenomen ziekten, om te zorgen voor een zo efficiënt mogelijke preventie of bestrijding van die ziekten. Verder zal de Europese Commissie gedelegeerde handelingen vaststellen tot wijziging van de bedoelde lijst. Een ziekte wordt in de lijst opgenomen als deze in overeenstemming met artikel 7 is beoordeeld. In dit verband werd *Salmonella*-infectie bij pluimvee (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum en *Salmonella* arizonae) in een wetenschappelijk advies (2017) van de EFSA¹³ beoordeeld overeenkomstig de criteria van de diergezondheidswetgeving. Volgens de uitgevoerde beoordeling kan *Salmonella* geschikt worden geacht voor opname in de lijst voor interventie van de Unie zoals vastgelegd in artikel 5, lid 3, van

de diergezondheidswetgeving. De voornaamste diersoorten die in de lijst zullen worden opgenomen zijn alle soorten gedomesticeerd pluimvee en wilde soorten, voornamelijk Anseriformes en Galliformes. In het rapport staat dat antimicrobiële middelen in ontwikkelingslanden bij commerciële kuddes zelden worden gebruikt voor de behandeling van *Salmonella Pullorum* en *Salmonella Gallinarum* aangezien ze de infectie niet uit kuddes elimineren en dat in plaats daarvan andere bestrijdingsmaatregelen worden toegepast, zoals een hoog niveau bioveiligheid, beperkingen op verplaatsingen en ruimingen. Deze indicatie werd derhalve verwijderd.

Konijnen

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling en metafylaxe van bacteriële enteritis veroorzaakt door *E. coli* overlegde de vergunninghouder in-vitro gevoeligheidsgegevens en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

De beperkte MIC-gegevens duiden op een MIC₉₀ voor apramycine van 3,5 µg/ml voor *E. coli*-isolaten afkomstig van konijnen en een percentage van <20% resistente stammen.

Uit de ingediende klinische gegevens bleek dat Girolan werkzaam was bij de behandeling en metafylaxe van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* bij toediening van 20 000 IE apramycine per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 36 mg product/kg lg) per dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Risicobeoordeling

Met betrekking tot de kwaliteit werd op basis van de overgelegde historische batchgegevens een doelsterkte van 552 000 IE/g apramycinesulfaat voor het geneesmiddel vastgesteld. Alle verwijzingen naar 'g apramycine-activiteit' of meethulpmiddelen zijn uit de productinformatie verwijderd. Daarnaast werd de houdbaarheid verlaagd tot 18 maanden.

Aangezien de doseringsregimes die door het CVMP worden aanbevolen niet verhoogd zijn en de indicaties niet zijn uitgebreid ten opzichte van de indicaties die in de meeste samenvattingen van de productkenmerken zijn goedgekeurd, leverde de beoordeling van de doeldiergeveiligheid en de veiligheid voor de gebruiker geen nieuwe kwesties op. De geharmoniseerde waarschuwingen en voorzorgen die in de productinformatie werden voorgesteld, werden toereikend geacht om de veiligheid voor gebruikers van het product te garanderen.

Er werden verschillende residudepletie-onderzoeken voor de verschillende doeldiersoorten beschikbaar gesteld, die variabel waren in termen van betrouwbaarheid van de gegevens, de onderzoeksopzet en de rapportage, en vervolgens de uitkomsten ervan. De wachttijden werden geharmoniseerd op basis van de best uitgevoerde en betrouwbaarste onderzoeken.

Het mogelijke risico voor het milieu is in het kader van deze verwijzing niet in overweging genomen. Aangezien de doseringsregimes en indicaties niet zijn uitgebreid, is er echter geen sprake van een verhoging van de blootstelling van het milieu aan de werkzame stof.

De risico's in verband met het gebruik van Girolan zijn de risico's die in het algemeen worden toegeschreven aan antimicrobiële middelen die worden gebruikt bij voedselproducerende dieren, d.w.z. de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie bij doelbacteriën, verspreiding van resistente bacteriën/resistentiefactoren, enz.

Hoewel deze risico's niet eenduidig beoordeeld zijn, is de mogelijkheid dat kruisresistentie tegen gentamicine en andere stoffen van de groep van aminoglycosiden een effect heeft op de gezondheid van de mens een realiteit. Menselijke en dierlijke bacteriën delen dezelfde resistentiedeterminanten. Resistentie kan een directe zorg zijn wanneer deze zoönotische pathogenen beïnvloedt zoals *Campylobacter* en *Enterococcus*, of kan horizontaal worden overgedragen op menselijke pathogenen via mobiele genetische elementen. Aminoglycosiden

worden door de WHO (2017)¹⁴ genoemd als van essentieel belang voor de behandeling van bepaalde zoönotische infecties bij de mens (zoals *Enterococcus-infecties*).

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

Het mogelijke risico op de ontwikkeling van resistentie, die van invloed kan zijn op de werkzaamheid van het product en de algehele gezondheid van mens en dier, wordt beperkt door:

- de beperking van de indicaties tot die welke voldoende gestaafd worden door werkzaamheidsgegevens;
- De geharmoniseerde productinformatie van Girolan bevat de noodzakelijke informatie om een veilig en doeltreffend gebruik van het product te waarborgen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Girolan en de verwante naam Apralan bleek werkzaam te zijn voor de indicaties bij varkens (gespeende biggen), nog niet herkauwende kalveren, kippen (vleeskuikens) en konijnen, zoals bovengenoemd.

De risico's voor gebruikers worden laag geacht en in de productinformatie is passende informatie opgenomen om de veiligheid voor de gebruiker te waarborgen.

Er zijn toereikende wachttijden ingesteld om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

Na de redenen voor deze verwijzing en de door de vergunninghouder ingediende gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de baten-risicoverhouding van het product positief blijft met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie.

4. Heronderzoeksprocedure

Na het CVMP-advies van 5 oktober 2017 over deze verwijzingsprocedure verzochten de vergunninghouders om een heronderzoek van het CVMP-advies.

De redenen voor heronderzoek werden op 18 december 2017 door de vergunninghouders ingediend.

De herbeoordeling was gericht op de houdbaarheid van het product vóór eerste opening, die was teruggebracht van drie jaar tot 18 maanden. In de gedetailleerde redenen voor heronderzoek verzocht de vergunninghouder een houdbaarheid van 24 maanden op basis van stabiliteitsgegevens die tijdens de verwijzingsprocedure werden overgelegd.

Er werden gegevens ingediend voor 36 maanden voor drie batches van het eindproduct in de definitieve verpakking (flessen, zakken en twee verschillende maten sachets). De verstrekte gegevens bevatten dus voldoende batches in elk van de soorten verpakkingen voor de volledige duur van de voorgestelde houdbaarheid. De tijdstippen voor het testen van deze batches zijn niet allemaal in overeenstemming met de huidige richtsnoeren maar in alle gevallen worden voor ten minste vijf tijdstippen gedurende het stabiliteitsonderzoek gegevens overgelegd en het is dus mogelijk trends in de gegevens vast te stellen. De testresultaten worden weergegeven als percentage van een streefwaarde van 552 000 IE/g. De resultaten wijzen erop dat het eindproduct gedurende 36 maanden stabiel is zonder significante verandering in de werkzame stof. Dit wordt ook ondersteund door een door de vergunninghouder overgelegde statistische analyse waaruit blijkt dat de resultaten gedurende de test niet veranderen. Er zijn voor deze stabiliteitsonderzoeken echter geen bewaarcondities verstrekt en het is dus niet duidelijk of de onderzoeken zijn uitgevoerd bij 25 °C/60% RV overeenkomstig de vereisten van de 'Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMA/CVMP/846/99-

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

Rev.1)¹⁵. In rubriek 6.4 van de overeengekomen SPC voor het product staat dat er geen specifieke voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor het bewaren van dit product. Het ontbreken van voorzorgsmaatregelen voor het bewaren van het product is gebaseerd op historische gegevens en was in de afzonderlijke lidstaten al goedgekeurd vóór de verwijzingsprocedure. Er zijn tijdens de verwijzingsprocedure geen versnelde gegevens verstrekt. Hoewel het niet duidelijk is of de stabiliteitsgegevens wel of niet onder gecontroleerde omstandigheden werden gegenereerd, worden de gegevens, gezien het ontbreken van een significante verandering in de werkzame stof en het feit dat de houdbaarheid van het product historisch gezien drie jaar was, toereikend geacht ter ondersteuning van een houdbaarheid van twee jaar voor het eindproduct zoals voorgesteld door de vergunninghouder.

Algemene conclusies van het CVMP na het heronderzoek

Na beoordeling van de relevante informatie die tijdens de oorspronkelijke beoordelingsprocedure werd ingediend en de gedetailleerde redenen voor heronderzoek die de vergunninghouders naar voren brachten, concludeerde het Comité dat het eerdere CVMP-advies als volgt moet worden herzien:

Rubriek 6.3 van de SPC

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na verdunning in drinkwater/melkvervanger volgens instructies: 24 uur.

Voor toedieningsvormen voor enkelvoudige dosering (sachets):

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: onmiddellijk gebruiken.

Voor toedieningsvormen voor meerdere doses (fles en zak):

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- het CVMP was van oordeel dat de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- het CVMP heeft de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden voorgesteld, beoordeeld en heeft alle overige ingediende gegevens bestudeerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Girolan en de verwante naam Apralan (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

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

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasienaam> poeder voor gebruik in drinkwater/melk voor varkens, kalveren, kippen en konijnen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Apramycine552.000 IE* (als apramycinesulfaat)

* IE – internationale eenheden

Hulpstoffen:

Geen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater/melk.

Licht- tot middelbruin korrelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldierssoorten

Varken (gespeende biggen), rund (niet-herkauwende kalveren), kip (vleeskuikens) en konijn.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoort(en)

Varkens (gespeende biggen):

Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

Pre-ruminerende kalveren:

Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* en klinische uitbraken door *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) die gevoelig zijn voor apramycine. De behandeling moet worden gebaseerd op eerdere bevestiging van de betreffende *Salmonella* serovars of op ten minste de beschikbaarheid van epidemiologische gegevens die de aanwezigheid van dit serovar bevestigen.

Kippen:

Behandeling van colibacillose veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

Konijnen:

Behandeling en metafylaxe van bacteriële enteritis veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vóór gebruik van het diergeneesmiddel worden vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor apramycine.

Niet gebruiken bij kalveren met een functioneel rumen.

Niet gebruiken bij dieren met een nieraandoening.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale (regionale/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de beoogde bacteriën.

In het geval er op het bedrijf een diagnose van *Salmonella* Dublin wordt gesteld, moeten bestrijdingsmaatregelen als aanhoudende monitoring van de ziektestatus, vaccinatie, bioveiligheid en vervoersbeperkingen worden overwogen. Waar beschikbaar moeten nationale bestrijdingsprogramma's worden gevolgd.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de samenvatting van de productkenmerken, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen apramycine doen toenemen en de effectiviteit van de behandeling met aminoglycosiden verminderen door mogelijke kruisresistentie.

Er moet rekening worden gehouden met officiële, nationale en regionale antimicrobiële voorschriften wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor apramycine of een andere aminoglycoside moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dit diergeneesmiddel kan irritatie of sensibilisatie veroorzaken na contact met de huid of ogen of na inhalatie.

Vermijd aanraking met de ogen, huid, slijmvliezen en inhalatie van stof tijdens de bereiding van het gemedicineerde water/de gemedicineerde melk.

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen, masker, veiligheidsbril en beschermende kleding moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel.

Was na gebruik de handen.

In geval van aanraking met de ogen het betreffende gebied spoelen met een ruime hoeveelheid water.

In geval met aanraking met de huid, grondig wassen met water en zeep. In geval van aanhoudende irritatie een arts raadplegen.

In geval van accidentele ingestie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Als er na blootstelling symptomen zoals huiduitslag optreden, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen of ademhalingsmoeilijkheden zijn ernstiger symptomen en vereisen dringende medische hulp.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Geen bekend.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Varkens:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht en lactatie bij zeugen.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Runderen:

Niet gebruiken tijdens de dracht en lactatie.

Konijnen:

Bij toediening van orale doses van apramycine van de 6^e tot de 18^e dag van de dracht (waaronder doses lager dan de therapeutische doses) zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op foetotoxische effecten. Niet gebruiken tijdens de dracht.

Kippen:

Niet gebruiken bij leghennen en binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aminoglycosiden hebben mogelijk een negatieve invloed op de nierfunctie. De toediening van aminoglycosiden aan dieren met een nierfunctiestoornis of in combinatie met stoffen die ook de nierfunctie beïnvloeden, kan daardoor risico op intoxicatie met zich meebrengen.

Aminoglycosiden kunnen een neuromusculaire blokkade veroorzaken. Het wordt daarom aanbevolen met een dergelijk effect rekening te houden bij het verdoven van behandelde dieren.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Toedieningsweg:

Toediening met het drinkwater. Drinksystemen moeten schoon zijn en vrij van roest om vermindering van de activiteit te voorkomen.

Voor kalveren kan het in melk of kunstmelk worden toegediend.

Hoeveelheid toe te dienen:

Varkens:

Geef 12.500 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 22,5 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 7 opeenvolgende dagen.

Kalveren:

Geef 40.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 72 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Kippen:

Geef 80.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 144 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Konijnen:

Geef 20.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 36 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

De inname van gemedicineerd water hangt af van de gezondheidstoestand van de dieren. Om de juiste dosis te verkrijgen moet de concentratie van het diergeneesmiddel overeenkomstig worden aangepast. Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Gemedicineerd water moet de enige drinkwaterbron zijn. Gemedicineerd water moet elke 24 uur worden vernieuwd. Oplossingen in melk en gereconstitueerde kunstmelk moeten vlak voor gebruik worden bereid.

Dieren met acute of ernstige klinische aandoeningen die niet kunnen drinken, moeten een passende parenterale behandeling krijgen.

De hoeveelheid diergeneesmiddel (mg) die aan 1 l water of melk moet worden toegevoegd, moet aan de hand van de volgende formule worden vastgesteld:

$$\frac{\text{Dosis (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterinname (l/dier)}} \times \text{gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van te behandelen dieren} = \text{mg diergeneesmiddel per liter drinkwater/melk}$$

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Varkens: Aan varkens is maximaal negen keer de aanbevolen hoeveelheid toegediend in hun drinkwater gedurende 28 dagen zonder ongewenste reactie.

Kalveren: Kalveren kregen dagelijks apramycine in kunstmelk toegediend gedurende vijf dagen in doses tot maximaal 120 mg/kg lichaamsgewicht. Er trad geen toxisch effect op.

Kippen: Toediening aan kippen van een enkelvoudige orale dosis van 1000 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte geen mortaliteit. Aan kippen is maximaal vijf keer de aanbevolen hoeveelheid toegediend gedurende 15 dagen zonder ongewenste reactie.

Mogelijke intoxicaties kunnen worden herkend aan de volgende symptomen: zachte mest, diarree, braken (gewichtsafname, anorexie en dergelijke), nierfunctiestoornis en effecten op het centrale zenuwstelsel (verminderde activiteit, uitval van reflexen, convulsies, enz.).
De aanbevolen dosis niet overschrijden.

4.11 Wachttijden

Varkens:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Kalveren:

Vlees en slachtafval: 28 dagen.

Kippen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren. Niet gebruiken binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

Konijnen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Intestinale anti-infectiva, antibiotica

ATCvet-code: QA07AA92.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Apramycine is een breedspectrumantibioticum behorende tot de aminoglycosiden met bactericide werking die berust op de binding aan de 30S-subunit van het ribosoom, waardoor de eiwitsynthese wordt tegengegaan en de membraanpermeabiliteit van bacteriën wordt verstoord. Apramycine is effectief tegen gramnegatieve bacteriën (*Salmonella* en *Escherichia coli*).

Resistentiemechanismen: Er zijn verschillende aminoglycoside-3-N-acetyltransferase-enzymen (AAC-3) in verband gebracht met resistentie tegen apramycine. Deze enzymen induceren verschillende vormen van kruisresistentie tegen andere aminoglycosiden. Sommige stammen van *Salmonella typhimurium* DT104 hebben naast resistentie tegen bèta-lactamantibiotica, streptomycine, tetracyclinen en sulfonamiden een conjugatief resistentieplasmide tegen apramycine. Resistentie tegen apramycine kan worden beïnvloed door co-selectie (beschreven is dat resistentie tegen apramycine gelokaliseerd is in hetzelfde mobiele genetische element als andere resistentiedeterminanten in *Enterobacteriaceae*) en kruisresistentie (bijv. met gentamicine).

Resistentie als gevolg van chromosomale resistentie is minimaal voor de meeste aminoglycosiden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De orale toediening van apramycine is bedoeld voor antimicrobiële activiteit in de darm; apramycine wordt slecht geabsorbeerd, maar de absorptie kan hoger zijn bij jonge dieren en bij dieren met een verstoorde intestinale barrière.

Absorptie:

De absorptie kan bij pasgeboren dieren hoog zijn, maar neemt in de eerste levensweken snel af.

Kalveren: De serumspiegels bereiken hun hoogste waarde na ongeveer 6 uur met een waarde van 2,4 µg/ml na orale toediening van 40 mg apramycine/kg lichaamsgewicht.

Distributie, biotransformatie en excretie:

Apramycine wordt voornamelijk uitgescheiden via de feces, in actieve vorm, en slechts een kleine hoeveelheid wordt in de urine uitgescheiden.

Varkens: Apramycine wordt in zeer geringe mate gemetaboliseerd in het dier.

Bij toediening van ¹⁴C-apramycine aan varkens van 10 kg werd ongeveer 83% in de feces en 4% in de urine teruggevonden als ¹⁴C-apramycine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na verdunning in drinkwater/kunstmelk volgens instructies: 24 uur.

Voor presentatie met enkelvoudige dosis (sachets):

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken.

Voor multidosispresentaties (fles en zak):

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Sachet van 4-lagig polyethyleentereftalaat (PET)/polyethyleen/aluminiumfolie/surlynionomeer, afgedicht door middel van hitte en druk. Elk sachet bevat 1 x 10⁶ IE apramycinesulfaat en 1,8 g van het diergeneesmiddel. De sachets zijn verpakt in kartonnen dozen van 50 sachets.

Sachet van 4-lagig polyethyleentereftalaat (PET)/polyethyleen/aluminiumfolie/surlynionomeer, afgedicht door middel van hitte en druk. Elk sachet bevat 2 x 10⁶ IE apramycinesulfaat en 3,6 g van het diergeneesmiddel. De sachets zijn verpakt in kartonnen dozen van 50 sachets.

Fles van hoge-dichtheidpolyethyleen met schroefdop van polypropyleen. Elke fles bevat 50 x 10⁶ IE apramycinesulfaat en 91 g van het diergeneesmiddel.

Gelamineerde papieren blokbodemzak afgedicht met behulp van lasbalken. Elke zak bevat 1000×10^6 IE apramycinesulfaat en 1812 g van het diergeneesmiddel.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren.

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationaal te implementeren.

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationaal te implementeren.

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Nationaal te implementeren.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos (sachet)****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

<Fantasiennaam> poeder voor gebruik in drinkwater/melk voor varkens, kalveren, kippen en konijnen
Apramycine (sulfaat)

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

1 g bevat 552.000 IE apramycine (als apramycinesulfaat)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater/melk

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 sachets

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken, rund (niet-herkauwende kalveren), kip en konijn.

6. INDICATIE(S)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJDEN

Wachttijden:

Varkens:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Kalveren:

Vlees en slachtafval: 28 dagen.

Kippen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren. Niet gebruiken binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

Konijnen:
Vlees en slachtafval: nul dagen.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}
Na verdunning binnen 24 uur gebruiken.
Na openen gebruiken direct gebruiken

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Nationaal te implementeren.

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren.

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot:

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Sachet

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam> poeder voor gebruik in drinkwater/melk voor varkens, kalveren, kippen en konijnen
Apramycine (sulfaat)

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

1 g bevat 552.000 IE apramycine (als apramycinesulfaat)

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

1 x 10⁶ IE

2 x 10⁶ IE

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJDEN

Wachttijden:

Varkens:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Kalveren:

Vlees en slachtafval: 28 dagen.

Kippen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren. Niet gebruiken binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

Konijnen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

6. PARTIJNUMMER

Lot:

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na verdunning binnen 24 uur gebruiken.

Na openen gebruiken direct gebruiken.

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”
--

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD -
GECOMBINEERDE ETIKET EN BIJSLUITER**

Fles (boekje) en zak (etiket)

**1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:.

Nationaal te implementeren.

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Nationaal te implementeren.

2. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasienaam> poeder voor gebruik in drinkwater/melk voor varkens, kalveren, kippen en konijnen
Apramycine (sulfaat)

3. GEHALTE AAN WERKZAAM EN OVERIGE BESTANDDEEL

1 g bevat 552.000 IE apramycine (als apramycinesulfaat)

4. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater/melk

5. VERPAKKINGSGROOTTE

50 x 10⁶ IE (fles)

1000 x 10⁶ IE (zak)

6. INDICATIES

Varkens (gespeende biggen):

Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

Pre-ruminerende kalveren:

Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* en klinische uitbraken door *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) die gevoelig zijn voor apramycine.

De behandeling moet worden gebaseerd op eerdere bevestiging van de betreffende *Salmonella* serovars of op ten minste de beschikbaarheid van epidemiologische gegevens die de aanwezigheid van dit serovar bevestigen.

Kippen:

Behandeling van colibacillose veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

Konijnen:

Behandeling en metafylaxe van bacteriële enteritis veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vóór gebruik van het diergeneesmiddel worden vastgesteld.

7. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel.

Niet gebruiken bij kalveren met een functioneel rumen.

Niet gebruiken bij dieren met een nieraandoening.

8. BIJWERKINGEN

Geen bekend.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

9. DOELDIERSOORTEN

Varken (gespeende biggen), rund (niet-herkauwende kalveren), kip (vleeskuikens) en konijn.

10. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK.

Toedieningsweg:

Toediening met het drinkwater. Drinksystemen moeten schoon zijn en vrij van roest om vermindering van de activiteit te voorkomen.

Voor kalveren kan het in melk of kunstmelk worden toegediend.

Toe te dienen hoeveelheden:

Varkens:

Geef 12.500 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 22,5 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 7 opeenvolgende dagen.

Kalveren:

Geef 40.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 72 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Kippen:

Geef 80.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 144 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Konijnen:

Geef 20.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 36 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

11. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

De inname van gemedicineerd water hangt af van de gezondheidstoestand van de dieren. Om de juiste dosis te verkrijgen moet de concentratie van het diergeneesmiddel overeenkomstig worden aangepast. Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Gemedicineerd water moet de enige drinkwaterbron zijn. Gemedicineerd water moet elke 24 uur worden vernieuwd. Oplossingen in melk en gereconstitueerde kunstmelk moeten vlak voor gebruik worden bereid.

Dieren met acute of ernstige klinische aandoeningen die niet kunnen drinken, moeten een passende parenterale behandeling krijgen.

De hoeveelheid diergeneesmiddel (mg) die aan 1 l water of melk moet worden toegevoegd, moet aan de hand van de volgende formule worden vastgesteld:

$$\frac{\text{Dosis (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterinname (l/dier)}} = \text{mg diergeneesmiddel per liter drinkwater/melk}$$

12. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd(en):

Varkens:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Kalveren:

Vlees en slachtafval: 28 dagen.

Kippen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren. Niet gebruiken binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

Konijnen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

13. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de doos na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

14. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale (regionale/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de beoogde bacteriën.

In het geval er op het bedrijf een diagnose van *Salmonella* Dublin wordt gesteld, moeten bestrijdingsmaatregelen als aanhoudende monitoring van de ziektestatus, vaccinatie, bioveiligheid en vervoersbeperkingen worden overwogen. Waar beschikbaar moeten nationale bestrijdingsprogramma's worden gevolgd.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in het etiket of de bijsluiter, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen apramycine doen toenemen en de effectiviteit van de behandeling met aminoglycosiden verminderen door mogelijke kruisresistentie. Er moet rekening worden gehouden met officiële, nationale en regionale antimicrobiële voorschriften wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor apramycine of een andere aminoglycoside moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dit diergeneesmiddel kan irritatie of sensibilisatie veroorzaken na contact met de huid of ogen of na inhalatie.

Vermijd aanraking met de ogen, huid, slijmvlies en inhalatie van stof tijdens de bereiding van het gemedicineerde water/de gemedicineerde melk.

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen, masker, veiligheidsbril en beschermende kleding moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel.

Was na gebruik de handen.

In geval van aanraking met de ogen het betreffende gebied spoelen met een ruime hoeveelheid water.

In geval van aanraking met de huid, grondig wassen met water en zeep. In geval van aanhoudende irritatie een arts raadplegen.

In geval van accidentele ingestie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Als er na blootstelling symptomen zoals huiduitslag optreden, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen of ademhalingsmoeilijkheden zijn ernstiger symptomen en vereisen dringende medische hulp.

Dracht en lactatie

Varkens:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht en lactatie bij zeugen.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Runderen:

Niet gebruiken tijdens de dracht en lactatie.

Konijnen:

Bij toediening van orale doses van apramycine van de 6^e tot de 18^e dag van de dracht (waaronder doses lager dan de therapeutische doses) zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op foetotoxische effecten. Niet gebruiken tijdens de dracht.

Leg:

Kippen:

Niet gebruiken bij leghennen en binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Aminoglycosiden hebben mogelijk een negatieve invloed op de nierfunctie. De toediening van aminoglycosiden aan dieren met een nierfunctiestoornis of in combinatie met stoffen die ook de nierfunctie beïnvloeden, kan daardoor risico op intoxicatie met zich meebrengen.

Aminoglycosiden kunnen een neuromusculaire blokkade veroorzaken. Het wordt daarom aanbevolen met een dergelijk effect rekening te houden bij het verdoven van behandelde dieren.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Varkens: Aan varkens is maximaal negen keer de aanbevolen hoeveelheid toegediend in hun drinkwater gedurende 28 dagen zonder ongewenste reactie.

Kalveren: Kalveren kregen dagelijks apramycine in kunstmelk toegediend gedurende vijf dagen in doses tot maximaal 120 mg/kg lichaamsgewicht. Er trad geen toxisch effect op.

Kippen: Toediening aan kippen van een enkelvoudige orale dosis van 1000 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte geen mortaliteit. Aan kippen is maximaal vijf keer de aanbevolen hoeveelheid toegediend gedurende 15 dagen zonder ongewenste reactie.

Mogelijke intoxicaties kunnen worden herkend aan de volgende symptomen: zachte mest, diarree, braken (gewichtsafname, anorexie en dergelijke), nierfunctiestoornis en effecten op het centrale zenuwstelsel (verminderde activiteit, uitval van reflexen, convulsies, enz.).
De aanbevolen dosis niet overschrijden.

Onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

15. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.
Vraag aan uw dierenarts wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

16. DE DATUM WAAROP HET ETIKET VOOR HET LAATST IS HERZIEN
--

Nationaal te implementeren.

17. OVERIGE INFORMATIE

Aard en samenstelling van de primaire verpakking:

Sachet van 4-lagig polyethyleentereftalaat (PET)/polyethyleen/aluminiumfolie/surlynionomeer, afgedicht door middel van hitte en druk. Elk sachet bevat 1×10^6 IE apramycinesulfaat en 1,8 g van het diergeneesmiddel. De sachets zijn verpakt in kartonnen dozen van 50 sachets.

Sachet van 4-lagig polyethyleentereftalaat (PET)/polyethyleen/aluminiumfolie/surlynionomeer, afgedicht door middel van hitte en druk. Elk sachet bevat 2×10^6 IE apramycinesulfaat en 3,6 g van het diergeneesmiddel. De sachets zijn verpakt in kartonnen dozen van 50 sachets.

Fles van hoge-dichtheidpolyethyleen met schroefdop van polypropyleen. Elke fles bevat 50×10^6 IE apramycinesulfaat en 91 g van het diergeneesmiddel.

Gelamineerde papieren blokbodemzak afgedicht met behulp van lasbalken. Elke zak bevat 1000×10^6 IE apramycinesulfaat en 1,812 g van het diergeneesmiddel.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

18. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Diergeneesmiddel op voorschrift.

19. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

20. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na verdunning binnen 24 uur gebruiken.

Na openen gebruiken binnen 28 dagen.

21. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren.

22. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot:

(sachet)

BIJSLUITER:

Apramycine oplosbaar 100% poeder voor gebruik in drinkwater/melk voor varkens, kalveren, kippen en konijnen

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
Nationaal te implementeren.

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:
Nationaal te implementeren.

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam>

552.000 IE/g poeder voor gebruik in drinkwater/melk voor varkens, kalveren, kippen en konijnen
Apramycine (sulfaat)

3. GEHALTE AAN WERKZAAM EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

1 g bevat 552.000 IE apramycine (als apramycinesulfaat)
Licht- tot middelbruin korrelig poeder.

4. INDICATIE(S)

Varkens (gespeende biggen):
Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

Pre-ruminerende kalveren:
Behandeling van bacteriële enteritis veroorzaakt door *Escherichia coli* en klinische uitbraken door *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) die gevoelig zijn voor apramycine. De behandeling moet worden gebaseerd op eerdere bevestiging van de betreffende *Salmonella* serovars of op ten minste de beschikbaarheid van epidemiologische gegevens die de aanwezigheid van dit serovar bevestigen.

Kippen:
Behandeling van colibacillose veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.

Konijnen:
Behandeling en metafylaxe van bacteriële enteritis veroorzaakt door voor apramycine gevoelige *Escherichia coli*.
De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vóór gebruik van het diergeneesmiddel worden vastgesteld.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel.
Niet gebruiken bij kalveren met een functioneel rumen.
Niet gebruiken bij dieren met een nieraandoening.

6. BIJWERKINGEN

Geen bekend.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiters worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Varken (gespeende biggen), rund (niet-herkauwende kalveren), kip (vleeskuikens) en konijn.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK.

Toedieningsweg:

Toediening met het drinkwater. Drinksystemen moeten schoon zijn en vrij van roest om vermindering van de activiteit te voorkomen.

Voor kalveren kan het in melk of kunstmelk worden toegediend.

Toe te dienen hoeveelheden:

Varkens:

Geef 12.500 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 22,5 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 7 opeenvolgende dagen.

Kalveren:

Geef 40.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 72 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Kippen:

Geef 80.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 144 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Konijnen:

Geef 20.000 IE apramycinesulfaat per kilogram lichaamsgewicht (overeenkomend met 36 mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

De inname van gemedicineerd water hangt af van de gezondheidstoestand van de dieren. Om de juiste dosis te verkrijgen moet de concentratie van het diergeneesmiddel overeenkomstig worden aangepast. Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Gemedicineerd water moet de enige drinkwaterbron zijn. Gemedicineerd water moet elke 24 uur worden vernieuwd. Oplossingen in melk en gereconstitueerde kunstmelk moeten vlak voor gebruik worden bereid.

Dieren met acute of ernstige klinische aandoeningen die niet kunnen drinken, moeten een passende parenterale behandeling krijgen.

De hoeveelheid diergeneesmiddel (mg) die aan 1 l water of melk moet worden toegevoegd, moet aan de hand van de volgende formule worden vastgesteld:

$$\frac{\text{Dosis (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterinname (l/dier)}} \times \text{gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van te behandelen dieren} = \text{mg diergeneesmiddel per liter drinkwater/melk}$$

10. WACHTTIJDEN

Wachttijden:

Varkens:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Kalveren:

Vlees en slachtafval: 28 dagen.

Kippen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren. Niet gebruiken binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

Konijnen:

Vlees en slachtafval: nul dagen.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de doos na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken.

Houdbaarheid na verdunning in drinkwater/kunstmelk volgens instructies: 24 uur.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale (regionale/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de beoogde bacteriën.

In het geval er op het bedrijf een diagnose van *Salmonella* Dublin wordt gesteld, moeten bestrijdingsmaatregelen als aanhoudende monitoring van de ziektestatus, vaccinatie, bioveiligheid en vervoersbeperkingen worden overwogen. Waar beschikbaar moeten nationale bestrijdingsprogramma's worden gevolgd.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de bijsluiter, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen apramycine doen toenemen en de effectiviteit van de behandeling met aminoglycosiden verminderen door mogelijke kruisresistentie.

Er moet rekening worden gehouden met officiële, nationale en regionale antimicrobiële voorschriften wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor apramycine of een andere aminoglycoside moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dit diergeneesmiddel kan irritatie of sensibilisatie veroorzaken na contact met de huid of ogen of na inhalatie.

Vermijd aanraking met de ogen, huid, slijmvliezen en inhalatie van stof tijdens de bereiding van het gemedicineerde water/de gemedicineerde melk.

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen, masker, veiligheidsbril en beschermende kleding moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel.

Was na gebruik de handen.

In geval van aanraking met de ogen het betreffende gebied spoelen met een ruime hoeveelheid water. In geval met aanraking met de huid, grondig wassen met water en zeep. In geval van aanhoudende irritatie een arts raadplegen.

In geval van accidentele ingestie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Als er na blootstelling symptomen zoals huiduitslag optreden, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen of ademhalingsmoeilijkheden zijn ernstiger symptomen en vereisen dringende medische hulp.

Dracht en lactatie

Varkens:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht en lactatie bij zeugen.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Runderen:

Niet gebruiken tijdens de dracht en lactatie.

Konijnen:

Bij toediening van orale doses van apramycine van de 6^e tot de 18^e dag van de dracht (waaronder doses lager dan de therapeutische doses) zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op foetotoxische effecten. Niet gebruiken tijdens de dracht.

Leg

Kippen:

Niet gebruiken bij leghennen en binnen 4 weken vóór het begin van de legperiode.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aminoglycosiden hebben mogelijk een negatieve invloed op de nierfunctie. De toediening van aminoglycosiden aan dieren met een nierfunctiestoornis of in combinatie met stoffen die ook de nierfunctie beïnvloeden, kan daardoor risico op intoxicatie met zich meebrengen.

Aminoglycosiden kunnen een neuromusculaire blokkade veroorzaken. Het wordt daarom aanbevolen met een dergelijk effect rekening te houden bij het verdoven van behandelde dieren.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Varkens: Aan varkens is maximaal negen keer de aanbevolen hoeveelheid toegediend in hun drinkwater gedurende 28 dagen zonder ongewenste reactie.

Kalveren: Kalveren kregen dagelijks apramycine in kunstmelk toegediend gedurende vijf dagen in doses tot maximaal 120 mg/kg lichaamsgewicht. Er trad geen toxisch effect op.

Kippen: Toediening aan kippen van een enkelvoudige orale dosis van 1000 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte geen mortaliteit. Aan kippen is maximaal vijf keer de aanbevolen hoeveelheid toegediend gedurende 15 dagen zonder ongewenste reactie.

Mogelijke intoxicaties kunnen worden herkend aan de volgende symptomen: zachte mest, diarree, braken (gewichtsafname, anorexie en dergelijke), nierfunctiestoornis en effecten op het centrale zenuwstelsel (verminderde activiteit, uitval van reflexen, convulsies, enz.).

De aanbevolen dosis niet overschrijden.

Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Vraag aan uw dierenarts wat u met overblijvende diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Nationaal te implementeren.

15. OVERIGE INFORMATIE

Aard en samenstelling van de primaire verpakking:

Sachet van 4-lagig polyethyleentereftalaat (PET)/polyethyleen/aluminiumfolie/surlynionomeer, afgedicht door middel van hitte en druk. Elk sachet bevat 1×10^6 IE apramycinesulfaat en 1,8 g van het diergeneesmiddel. De sachets zijn verpakt in kartonnen dozen van 50 sachets.

Sachet van 4-lagig polyethyleentereftalaat (PET)/polyethyleen/aluminiumfolie/surlynionomeer, afgedicht door middel van hitte en druk. Elk sachet bevat 2×10^6 IE apramycinesulfaat en 3,6 g van het diergeneesmiddel. De sachets zijn verpakt in kartonnen dozen van 50 sachets.

Fles van hoge-dichtheidpolyethyleen met schroefdop van polypropyleen. Elke fles bevat 50×10^6 IE apramycinesulfaat en 91 g van het diergeneesmiddel.

Gelamineerde papieren blokbodemzak afgedicht met behulp van lasbalken. Elke zak bevat 1000×10^6 IE apramycinesulfaat en 1,812 g van het diergeneesmiddel.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.