

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców / podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Dania	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Siarczan apramycyny	Siarczan apramycyny 333 mg/ml odpowiadający apramycynie 230 mg/ml	Proszek do podania w wodzie do picia	Cielęta, świnie	Podanie doustne
Francja	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Siarczan apramycyny	1 g proszku zawiera 1 g apramycyny (w postaci siarczanu)	Proszek do sporządzenia roztworu do picia	Cielęta, świnie, króliki	Podanie doustne
Niemcy	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)	Siarczan apramycyny	1 g proszku zawiera 500 mg apramycyny w postaci siarczanu apramycyny w 2,2 ml, co stanowi odpowiednik 1 g proszku	Proszek do podania w wodzie do picia	Świnie (prosięta i tuczniki w początkowej fazie tuczu)	Podanie doustne
Irlandia	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Siarczan apramycyny	100% wag.	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, świnie, kury	Podanie doustne
Włochy	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	Siarczan apramycyny	100 g proszku zawiera 100 g siarczanu apramycyny	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, brojlery, króliki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Portugalia	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	Siarczan apramycyny	Siarczan apramycyny w ilości odpowiadającej 50 g aktywnej apramycyny na butelkę. Siarczan apramycyny w ilości odpowiadającej 1000 g aktywnej apramycyny na butelkę.	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, świnie, kury	Podanie doustne
Hiszpania	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Siarczan apramycyny	Siarczan apramycyny w ilości odpowiadającej 50 g aktywnej apramycyny na butelkę. Siarczan apramycyny w ilości odpowiadającej 1000 g aktywnej apramycyny na butelkę.	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Bydło, świnie, kury, króliki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Holandia	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Siarczan apramycyny	100%	Proszek do podania doustnego	Cielęta z nierozwiniętą funkcją przedłożądków, świnię, brojlery	Podanie doustne
Wielka Brytania	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Siarczan apramycyny	Siarczan apramycyny w ilości odpowiadającej 50 g aktywnej apramycyny na butelkę. Siarczan apramycyny w ilości odpowiadającej 1 g aktywnej apramycyny na saszetkę. Siarczan apramycyny w ilości odpowiadającej 1000 g aktywnej apramycyny na butelkę.	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, świnię, kury	Podanie doustne

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Girolan i produktu związanego o nazwie Apralan (patrz Aneks I)

1. Wprowadzenie

Girolan i produkt związany o nazwie Apralan jest proszkiem do podania w wodzie do picia/mleku, zawierającym jako substancję czynną siarczan apramycyny. Apramycyna jest antybiotykiem aminocyklitolowym o szerokim spektrum działania wytwarzanym przez szczep *Streptomyces tenebrarius*. Apramycyna działa bakteriobójczo przy minimalnym stężeniach hamujących (MIC) i jest skuteczna zarówno względem bakterii Gram-ujemnych, jak i Gram dodatnich oraz niektórych szczepów mykoplazm.

W dniu 24 czerwca 2016 r. Hiszpania przedłożyła do Europejskiej Agencji Leków (Agencja) zgłoszenie dotyczące procedury arbitrażu zgodnie z art. 34 dyrektywy 2001/82/WE dla leku Girolan i produktu związanego o nazwie Apralan. Zgłoszenie procedury arbitrażu opierało się na obawach związanych z rozbieżnymi decyzjami krajowymi podejmowanymi przez państwa członkowskie UE, skutkującymi rozbieżnościami w drukach informacyjnych produktu w zakresie np. gatunków docelowych, wskazań do stosowania, dawkowania (dawka i czas stosowania) oraz okresów karencji. Zwrócono się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP) o wyrażenie opinii w tej sprawie oraz ujednolicenie druków informacyjnych dla leku Girolan i produktu związanego o nazwie Apralan (dalej określanego jako Girolan).

2. Omówienie dostępnych danych

CVMP odnotował, że w całych drukach informacyjnych leku Girolan substancję czynną wyrażono w postaci „g aktywności apramycyny”. Nie uznano tego za akceptowalne, ponieważ moc substancji czynnej powinna być wyrażona w j.m./g produktu, ze względu na to, że zawartość jest oznaczana metodą mikrobiologiczną. Na podstawie historycznych danych serii ustalono docelową moc wynoszącą 552 000 j.m./g apramycyny i wszelkie odniesienia do „g aktywności apramycyny” w drukach informacyjnych zastąpiono odpowiednikiem w j.m./g produktu. Dodatkowo w niektórych państwach członkowskich dopuszczono do stosowania przyrząd dozujący do podawania leku Girolan. Ten fakt również uznano za nieakceptowalny, ponieważ dawkowanie według masy produktu uznano za najodpowiedniejsze do zapewnienia powtarzalności dawki, a zatem z druków informacyjnych usunięto wszelkie odniesienia do przyrządu dozującego. Ponadto, biorąc pod uwagę przedstawione dane i zgodnie z „Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)”¹ okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży, który wynosił 3 lata, skrócono do 18 miesięcy.

Świnie (prosięta odsadzone)

Wszystkie produkty objęte niniejszą procedurą arbitrażu zostały dopuszczone do stosowania u świń z proponowanym wskazaniem „Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę”. Na poparcie tego stwierdzenia podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

Wartości MIC₉₀ dla apramycyny względem *E. coli* od świń obliczone na podstawie dużego paneuropejskiego badania wynoszą 16 µg/ml. Dane te są zgodne z opublikowaną literaturą. Zaproponowano wartość odcięcia dla typu dzikiego *E. coli* pochodzącej od świń wynoszącą ≥32 µg/ml. Ostatnie dane z izolatów klinicznych z różnych państw europejskich wskazują, że wzrasta odsetek *E. coli* opornych na apramycynę. W niektórych badaniach wskazano, że odsetki oporności wynoszą 38% (dane dotyczące MIC) lub więcej dla metody krążkowo-dyfuzyjnej (do 82,1%).

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

Co do badań terenowych, przedstawiono 23 badania z wykorzystaniem leku Girolan proszek do sporządzania roztworu do leczenia kolibakteriozy u prosiąt odsadzonych. Badania te przeprowadzono w Grecji, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, USA i Kanadzie. W badaniach analizowano wpływ dawek apramycyny od 3,45 mg/kg masy ciała (m.c.)/dobę do 75 mg/kg m.c./dobę, z wodą do picia, w ciągu 3, 5 i 7 kolejnych dni. Apramycyna okazała się skuteczna, co stwierdzono na podstawie zwiększonego przyrostu masy ciała, poprawy współczynnika wykorzystania paszy, zmniejszenia wskaźnika śmiertelności oraz zmniejszenia ciężkości biegunki i objawów klinicznych. Wykazano, że codzienne podawanie apramycyny w dawce 12 500 j.m. apramycyny na kg m.c. (co odpowiada 22,5 mg produktu/kg m.c.), z wodą do picia, przez siedem dni, było skuteczną metodą kontrolowania kolibakteriozy u prosiąt odsadzonych.

Należy odnotować, że w niektórych państwach członkowskich Girolan był także dopuszczony do stosowania przeciw bakteriom *Salmonella* u świń, jednak podmiot odpowiedzialny postanowił usunąć to wskazanie z uwagi na brak danych potwierdzających. CVMP zaakceptował usunięcie informacji o *Salmonella*.

Co do okresu karencji, dane dotyczące zanikania pozostałości wskazują, że apramycyna na ogół nie wchłania się dobrze z jelit po podaniu doustnym, co jest zgodne z informacjami dostępnymi w opublikowanej literaturze. Z tego względu proponowany okres karencji wynoszący zero dni dla tkanek jadalnych świń uznano za akceptowalny.

Cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków

Stosowanie u cieląt zatwierdzono w Danii, Francji, Irlandii, Holandii, Portugalii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Na poparcie proponowanego wskazania „Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* i ognisk klinicznych wywołanych przez *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serowar Dublin wrażliwe na apramycynę” podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

Wartości MIC₉₀ dla apramycyny względem *E. coli* od cieląt obliczone na podstawie dużego paneuropejskiego badania wynoszą 16 µg/ml. Dane te są zgodne z informacjami dostępnymi w opublikowanej literaturze. Zaproponowano wartość odcięcia dla typu dzikiego *E. coli* pochodzącej od cieląt wynoszącą ≥32 µg/ml. Dodatkowe dane z izolatów klinicznych z różnych państw europejskich wskazują, że odsetek *E. coli* opornych na apramycynę wynosi do 12%.

Chociaż uznano, że szczepy *Salmonella* są na ogół wrażliwe na apramycynę (MIC≤16 µg/ml), należy odnotować, że apramycyną należy leczyć tylko ogniska *Salmonella* z objawami klinicznymi (w przypadku cieląt wywołanymi przez *Salmonella* Dublin). Dodatkowe dane przedstawione w 2014 r. wskazują, że szczep *Salmonella* Dublin był w większości wrażliwy na apramycynę (96,5% izolatów wrażliwych na wszystkie środki przeciwdrobnoustrojowe w panelu, w tym apramycynę).

Przeprowadzono siedem badań metodą zaślepienia w Grecji, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Badania obejmowały cielęta- samce w wieku około jednego tygodnia naturalnie zakażone *E. coli* i/lub *Salmonella* spp. Apramycynę podawano w dawce 0, 20 i 40 mg aktywności apramycyny na kg m.c. raz na dobę przez 5 kolejnych dni. Wszystkie cielęta poddawano pełnemu badaniu klinicznemu codziennie przynajmniej przez pierwszy tydzień każdego badania. Apramycyna podawana cielętom doustnie raz na dobę przez pięć dni w dawce 20 mg /kg m.c. lub 40 mg /kg m.c. skutecznie zmniejszała śmiertelność. Cielęta, które przeżyły w nieleczzonej grupie kontrolnej nie uzyskały przyrostu masy ciała w ciągu dwunastu dni, natomiast cielęta, które przeżyły w grupach leczonych wykazywały znaczny wzrost średniego dobowego przyrostu masy ciała. Całkowity wskaźnik kliniczny w grupie otrzymującej 40 mg apramycyny/kg m.c. ulegał poprawie szybciej niż w grupie otrzymującej 20 mg apramycyny/kg m.c., w której poprawa następowała szybciej niż w grupie przyjmującej 0 mg apramycyny/kg m.c. Wszystkie bakterie wyizolowane od leczonych i nieleczonych zwierząt były wrażliwe na dawkę 16 µg/ml lub mniej apramycyny. Wykazano, że

doustne podanie apramycyny w dawce 20 mg/kg m.c. lub 40 mg/kg m.c. przez pięć kolejnych dni było skuteczne w leczeniu kolibakteriozy i salmonellozy u młodych cieląt w warunkach terenowych.

Co do bakterii *Salmonella*, przeprowadzono ponadto serię 27 eksperymentów u cieląt, w tym 15 terapeutycznych i 12 profilaktycznych. Badania te obejmowały cielęta w wieku od jednego do trzech dni, doświadczalnie zarażone *Salmonella* Dublin lub *Salmonella typhimurium*, serowary *Salmonella* spp. najczęściej występujące u bydła. Dawki apramycyny lub i jej siarczanu wynosiły 0, 5,5, 11, 22 i/lub 44 mg/kg m.c./dobę przez 5 do 10 kolejnych dni. Podstawowym kryterium skuteczności był wskaźnik śmiertelności. Wyniki uzyskane z tych badań wskazują, że siarczan apramycyny i apramycyna są jednakowo skuteczne w leczeniu i profilaktyce doświadczalnej salmonellozy u cieląt. Zaobserwowano niemal liniową zależność odpowiedzi od dawki w odsetku przeżycia dla dawek apramycyny do 22 mg/kg m.c. Wykazano, że podawanie 22 do 44 mg apramycyny na kg m.c. przez 5–10 kolejnych dni stanowiło skuteczną terapię przeciw doświadczalnej salmonellozie u cieląt.

CVMP uznał, że zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych przeciw bakteriom *Salmonella* spowodowałoby wzrost presji selekcyjnej i potencjalnie sprzyjałoby rozprzestrzenianiu się oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. Nawet serowary specyficzne dla gospodarza (takie jak *Salmonella* Dublin) mogą wywoływać choroby u ludzi (Evangelopoulou i in., 2014²; Singh, 2013³), więc przy stosowaniu leków przeciwdrobnoustrojowych u zwierząt produkujących żywność należy uwzględnić zoonotyczną rolę bakterii *Salmonella* i skutki dla zdrowia publicznego (EFSA i ECDC, 2016⁴). Pomimo potwierdzenia, że *Salmonella* Dublin jest niezbyt częstą przyczyną salmonellozy u ludzi, zakażenie może być ciężkie.

Ostatnie publikacje w literaturze naukowej wskazują jednak, że choroba występuje u bydła w Europie, np. w Irlandii (O'Leary, 2014⁵) i Wielkiej Brytanii (Henderson and Mason, 2017⁶). Udowodniono, że apramycyna skutecznie leczy zakażenia *Salmonella* u bydła, gdzie jej stosowanie spowodowało zmniejszenie śmiertelności i może być w związku z tym uzasadnione ze względu na dobrostan zwierząt. Poza tym stosowanie apramycyny uznano za korzystną alternatywę wobec zastosowania bardziej krytycznych środków przeciwdrobnoustrojowych, takich jak fluorochinolony. Z uwagi na to CVMP uznał za uzasadnione pozostawienie wskazania do stosowania przeciw *Salmonella* Dublin dla leku Girolan. W związku z tym uznano za konieczne dodanie następującego zdania w punkcie 4.5 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt”: „W przypadku rozpoznania *Salmonella* Dublin w gospodarstwie należy rozważyć zastosowanie odpowiednich środków, w tym ciągłego monitorowania stanu choroby, szczepienia, bezpieczeństwa biologicznego i kontroli przemieszczania. W stosownych przypadkach należy przestrzegać krajowych programów kontroli.”

Uzgodniona ujednolicona dawka dla obydwóch wskazań wynosiła 40 000 j.m. apramycyny na kg m.c. (co odpowiada 72 mg produktu/kg m.c.), raz na dobę przez 5 kolejnych dni.

Co do okresu karencji, ze wszystkich przedłożonych badań dotyczących zanikania pozostałości tylko jedno uznano za odpowiednie do analizy statystycznej. Dawka, droga i częstość podawania są zgodne z informacjami przedstawionymi w drukach informacyjnych produktu. Na podstawie tego badania ustalono okres karencji wynoszący 28 dni dla tkanek jadalnych cieląt, który potwierdzają inne dostarczone źródła.

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

Kury

Stosowanie u kur zatwierdzono w Irlandii, we Włoszech, w Holandii, Portugalii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Proponowanym wskazaniem było „Leczenie kolibakteriozy wywołanej przez *Escherichia coli* i niezoonotyczne *Salmonella* (*Salmonella* Pullorum i *Salmonella* Gallinarum) wrażliwe na apramycynę”. Na poparcie tego wskazania podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

W różnych europejskich programach monitorowania izolaty *E. coli* od kur były wrażliwe na apramycynę. Wartość MIC₉₀ wynosiła 8 µg/ml lub mniej. CVMP odnotował, że dane z izolatów klinicznych z różnych państw europejskich wskazują, że odsetek *E. coli* opornych na apramycynę wynosi poniżej 10%.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił 12 badań terenowych na poparcie skuteczności wskazania przeciw *E. coli*. Przeprowadzono je w Grecji, we Włoszech i w Jordanii i obejmowały one brojlery w wieku 27–29 dni naturalnie zakażone *E. coli*. We wszystkich badaniach przed rozpoczęciem leczenia zwierzęta badano w celu potwierdzenia rozpoznania. W miarę możliwości prowadzono badania wrażliwości i oznaczenie serotypów izolatów bakterii. Uzyskane wyniki wykazały istotną statystycznie różnicę w śmiertelności między wszystkimi grupami leczonymi apramycyną a nieleczonymi grupami kontrolnymi. Zaobserwowano wyraźną zależność odpowiedzi od dawki dla wskaźnika śmiertelności.

W tym względzie należy odnotować, że kolibakterioza u kur jest zasadniczo zakażeniem ogólnoustrojowym, obejmującym różne narządy, a drogą jej wnikania jest głównie układ oddechowy. Pomimo że układ oddechowy uznaje się za główne wrota zakażenia, oczekuje się, że środki przeciwdrobnoustrojowe będą działać w miejscu zakażenia. W tym miejscu należy zauważyć, że skuteczność produktu była potwierdzona różnymi badaniami, w których weterynaryjny produkt leczniczy podawano w celach terapeutycznych, a nie profilaktycznych. Biorące w nich udział zwierzęta badano przed rozpoczęciem leczenia; były diagnozowane bakteriologicznie oraz na podstawie zmian w różnych narządach. Leczenie powodowało zmniejszenie śmiertelności, a tusze nie wykazywały zmian. Podsumowując, przedstawiona dokumentacja potwierdza terapeutyczne zastosowanie leku Girolan przeciw kolibakteriozie u kur.

Co do wskazania przeciw bakteriom *Salmonella*, przedstawiono najnowsze dane wskazujące na dobrą wrażliwość *Salmonella* spp. na apramycynę, jednak jedyne dane specyficzne dla *Salmonella* Gallinarum pochodziły z Nigerii (Agbaje *i in.*, 2010⁷) i Korei (Kang *i in.*, 2010⁸), a sytuacja epidemiologiczna w Europie może być inna. Nie przedstawiono danych dla *Salmonella* Pullorum. Nie były dostępne najnowsze dane dotyczące wrażliwości izolatów *Salmonella* Gallinarum lub *Salmonella* Pullorum uzyskanych w z przypadków klinicznych, ponieważ w Europie od 2007 r. nie wykryto salmonellozy wywołanej przez te serowary.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił jedno badanie terenowe z udziałem kur sztucznie zakażonych *Salmonella* Pullorum. Jego celem była ocena skuteczności siarczanu apramycyny, podawanego w wodzie do picia przez 5 kolejnych dni, w dawce 75, 150 i 225 mg/l w celu leczenia tych zakażeń. Na podstawie badania można stwierdzić, że zakażenia *Salmonella* Pullorum można kontrolować przy użyciu apramycyny. Ponownie nie przedstawiono danych dla *Salmonella* Gallinarum i z tego względu nie brano jej nadal pod uwagę w tym wskazaniu.

Salmonella jest jednym z najczęstszych drobnoustrojów wywołujących ogniska zoonotycznych chorób przenoszonych przez żywność i przypadki choroby w Europie u ludzi (EFSA i ECDC, 2016⁴).

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](#)

Europejskie programy kontroli *Salmonella* u drobiu w Europie były skoncentrowane na *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow i *Salmonella* Infantis, jako pięciu najczęstszych serowarach ludzkiej salmonellozy (rozporządzenie (WE) nr 2160/2003⁹). W krajowych programach zwalczania salmonellozy drobiu w Europie te pięć serowarów określa się potocznie jako zoonotyczne. Zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1177/2006¹⁰, środków przeciwdrobnoustrojowych nie należy stosować w ramach krajowych programów kontroli *Salmonelli* z uwagi na zagrożenie dla zdrowia publicznego związane z rozwojem, selekcją i rozprzestrzenianiem się oporności. Pomimo to choroba wywoływana przez *Salmonella* Pullorum jest uznawana za wyjątkową okoliczność wymagającą leczenia (lub uboju) klinicznie chorych stad. Informację tę podano w rozporządzeniu (WE) nr 2160/2003⁹ i jest ona oparta na opinii EFSA (2004)¹¹.

W tym samym dokumencie EFSA podano jednak, że:

- Wszelkie zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych u drobiu spowoduje zwiększenie ryzyka pojawiania się i rozprzestrzeniania oporności u bakterii zoonotycznych, takich jak *Salmonella* spp.
- Z punktu widzenia bezpieczeństwa żywności/zdrowia publicznego, stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych do zwalczania *Salmonella* spp. u drobiu jest zasadniczo słabo uzasadnione. W wyjątkowych okolicznościach, w razie konieczności zastosowania ze względu na zdrowie i dobrostan zwierząt należy wziąć pod uwagę konsekwencje dla zdrowia publicznego.
- Zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych do zwalczania *Salmonella* spp. nigdy nie jest całkowicie skuteczne, ponieważ niemożliwe jest całkowite wyeliminowanie wszystkich drobnoustrojów z zakażonego stada.
- Jeżeli środki przeciwdrobnoustrojowe stosowane są w stadach hodowlanych lub u ich bezpośredniego potomstwa, istnieje ryzyko, że wyselekcjonowane odporne bakterie mogą się rozprzestrzenić na liczne stada poprzez skażone jaja wylęgowe i środowisko wylęgarni.
- Nie stwierdzono specjalnych korzyści z zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w przypadku stad rzeźnych. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe ptaków produkujących mięso zwiększa ryzyko skażenia tusz opornymi *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp. oraz opornymi bakteriami komensalnymi, które mogą także przenosić geny oporności na inne bakterie.
- Jeśli zjawisko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe już wystąpiło, rozwinęło się lub zostało nabyte, zastosowanie tych środków w klinicznie zakażonych stadach do ich leczenia, do zapobiegania zakażeniu *Salmonella* lub do leczenia zakażonych stad niewykazujących objawów klinicznych zwiększy selekcję i rozprzestrzenianie się opornych szczepów bakterii w piramidzie produkcyjnej.

Ponadto rozporządzenie (UE) nr 2016/429 („Prawo o zdrowiu zwierząt”)¹², ustanawiające zasady zapobiegania lub zwalczania chorób zwierząt przenoszonych na zwierzęta lub na ludzi podaje w art. 46, że państwa członkowskie mogą podejmować działania uwzględniające stosowanie produktów leczniczych weterynaryjnych przeciw wymienionym chorobom w celu zapewnienia najbardziej

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

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

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

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>

skutecznego zapobiegania lub zwalczania tych chorób, pod warunkiem, że takie środki są właściwe lub konieczne. Środki te mogą na przykład obejmować zakazy lub ograniczenia stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych. W tym rozporządzeniu wymieniono zoonotyczne bakterie *Salmonella*. Ponadto Komisja Europejska powinna w związku z tym przyjąć akty delegowane zgodnie z art. 264 dotyczące poprawek w odnośnym wykazie. Warunkiem umieszczenia choroby w wykazie jest poddanie jej ocenie zgodnie z art. 7. Mając to na uwadze w najnowszej opinii naukowej EFSA (czerwiec 2017 r.)¹³ zakażenie *Salmonella* u drobiu (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* i *Salmonella arizonae*) zostało ocenione według kryteriów Prawa o zdrowiu zwierząt. Według przeprowadzonej oceny *Salmonella* można uznać za kwalifikujące się do umieszczenia na wykazie interwencyjnym Unii, o którym mowa w art. 5 ust. 3 Prawa o zdrowiu zwierząt. Głównymi wymienianymi gatunkami zwierząt są wszystkie gatunki drobiu domowego i ptaków dzikich, głównie Blaszkodziobe i Grzebiące. W raporcie podano, że w krajach rozwiniętych środki przeciwdrobnoustrojowe są rzadko stosowane w stadach komercyjnych do leczenia *Salmonella Pullorum* i *Salmonella Gallinarum*, ponieważ nie eliminują one zakażenia ze stad, a zamiast tego stosuje się inne środki kontroli, takie jak utrzymywanie wysokiego poziomu bezpieczeństwa biologicznego, ograniczenia przemieszczania i eliminację stad.

Z tego powodu CVMP stwierdził, że wskazanie do leczenia *Salmonella* u drobiu nie jest uzasadnione i należy je usunąć z druków informacyjnych dla produktu Girolan.

Co do okresów karencji dla tkanek jadalnych kur podmiot odpowiedzialny przedstawił kilka badań zanikania pozostałości. Wszystkie badania przeprowadzono dla maksymalnej dawki proponowanej w drukach informacyjnych. Biorąc pod uwagę dostępne informacje, proponowany okres karencji wynoszący zero dni dla tkanek jadalnych kur uznano za akceptowalny.

Króliki

Stosowanie u królików zostało wcześniej zatwierdzone we Francji, we Włoszech i w Hiszpanii. Na poparcie proponowanego wskazania „Leczenie i metafilaktyka bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę” podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

Ograniczone dane na temat MIC wskazują na wartość MIC₉₀ dla apramycyny wynoszącą 3,5 µg/ml dla izolatów *E. coli* pochodzących od królików i odsetek szczepów opornych wynoszący <20%.

Przedstawiono niedawno przeprowadzone badanie terenowe o zasadniczym znaczeniu. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej. W tym randomizowanym badaniu prowadzonym metodą zaślepienia Girolan podawany w dawce 20 000 j.m. apramycyny na kg m.c. (co odpowiada 36 mg produktu/ kg m.c.), raz na dobę przez 5 kolejnych dni porównywano z produktem referencyjnym zawierającym kolistynę w dawce 10 000 kolistyny/kg m.c./dobę jako grupą kontrolną. Na obecność *E. coli* wskazywały wcześniejsze wyniki bakteriologiczne lub kliniczne i potwierdzono ją w próbkach pobranych od królików uśmierconych lub znalezionych martwych po włączeniu do badania. Leczenie rozpoczęto dwa tygodnie po odstawieniu od matek, kiedy objawy kolibakteriozy wyraźnie się ustaliły. Po rozpoczęciu leczenia łączna śmiertelność wzrastała podobnie, z równoważnymi wynikami w grupie przyjmującej apramycynę i grupie przyjmującej kolistynę. Z tego powodu CVMP stwierdził, że proponowane wskazanie było uzasadnione.

Co do okresu karencji, dane dotyczące zanikania pozostałości wskazują, że apramycyna na ogół nie wchłania się dobrze z jelit po podaniu doustnym w dawkach proponowanych w drukach informacyjnych. Z tego względu proponowany okres karencji wynoszący zero dni dla tkanek jadalnych królików uznano za akceptowalny.

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>

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadza się zgodnie z art. 34 dyrektywy 2001/82/WE, który w ramach bieżącej procedury jest ukierunkowany na osiągnięcie ujednolicenia warunków dopuszczenia do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego Girolan na terytorium UE. Procedura wyjaśniająca prowadzi do pełnego ujednolicenia druków informacyjnych (ChPL, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej). Ocena ta jest skoncentrowana na kwestiach związanych z ujednoliceniem, które mogą zmienić stosunek korzyści do ryzyka.

Girolan jest proszkiem do stosowania w wodzie do picia/mleku, zawierającym jako substancję czynną siarczan apramycyny. Apramycyna jest antybiotykiem aminocyklitolowym o szerokim spektrum działania, wytwarzanym przez szczep *Streptomyces tenebrarius*. Apramycyna działa bakteriobójczo przy minimalnym stężeniach hamujących i jest skuteczna zarówno względem bakterii Gram-ujemnych, jak i Gram-dodatnich oraz niektórych szczepów mykoplazm.

Ocena korzyści

Na podstawie przedłożonych danych podtrzymane mogą być następujące wskazania dla produktu Girolan i produktów związanych:

Świnie (prosięta odsadzone):

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków:

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* i ognisk klinicznych wywołanych przez *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serowar Dublin (*Salmonella* Dublin) wrażliwe na apramycynę.

Kury:

Leczenie kolibakteriozy wywołanej przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Króliki:

Leczenie i metafilaktyka bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Świnie (prosięta odsadzone)

Na poparcie wskazania do leczenia bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *E. coli* podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

Wykazano, że wartości MIC₉₀ europejskich izolatów *E. coli* dla apramycyny wynoszą 16 µg/ml, przy wartości odcięcia dla typu dzikiego wynoszącej ≥32 µg/ml. Przedstawione dane wskazują też, że oporność na apramycynę wśród izolatów *E. coli* pochodzących od świń rośnie, a więc do wskazania dodano określenie „wrażliwe na apramycynę”.

Przedstawione dane kliniczne wskazują, że Girolan był skuteczny w leczeniu bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *E. coli* w dawce 12 500 j.m. apramycyny na kg m.c. (co odpowiada 22,5 mg produktu/kg m.c.), na dobę przez 7 kolejnych dni.

Cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków

Na poparcie wskazania do leczenia bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *E. coli* i ognisk klinicznych wywołanych przez *Salmonella* Dublin podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

Wykazano, że wartości MIC₉₀ europejskich izolatów *E. coli* dla apramycyny wynoszą 16 µg/ml, przy wartości odcięcia dla typu dzikiego wynoszącej ≥32 µg/ml. Przedstawione dane wskazują też, że

oporność na apramycynę wśród izolatów *E. coli* pochodzących od bydła nie jest bardzo częsta. Szczepy *Salmonella* uznano za ogólnie wrażliwe na apramycynę ($MIC \leq 16 \mu g/ml$) i wykazano, że <5% szczepów *Salmonella* Dublin było wrażliwych na apramycynę.

Przedstawione dane kliniczne wskazują, że Girolan był skuteczny w leczeniu bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *E. coli* i ognisk klinicznych wywołanych przez *Salmonella* Dublin w dawce 40 000 j.m. apramycyny na kg m.c. (co odpowiada 72 mg produktu/kg m.c.), raz na dobę przez 5 kolejnych dni.

Kury

Na poparcie wskazania do leczenia kolibakteriozy podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

Wykazano, że wartości MIC_{90} europejskich izolatów *E. coli* dla apramycyny wynoszą 8 $\mu g/ml$ lub mniej, a odsetek pochodzących od kur szczepów *E. coli* opornych na apramycynę był poniżej 10%.

Przedstawione dane kliniczne wskazują, że Girolan był skuteczny w leczeniu kolibakteriozy w dawce 80 000 j.m. apramycyny na kg m.c. (co odpowiada 144 mg produktu/kg m.c.), na dobę przez 5 kolejnych dni.

Co do zastosowania leku Girolan przeciw szczepom *Salmonella*, uznano, że zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1177/2006¹⁰ nie należy stosować środków przeciwdrobnoustrojowych do kontroli i leczenia *Salmonella* u drobiu poza wyjątkowymi okolicznościami. Ponadto rozporządzenie (UE) nr 2016/429 („Prawo o zdrowiu zwierząt”)¹² podaje, że państwa członkowskie mogą podejmować działania uwzględniające stosowanie produktów leczniczych weterynaryjnych przeciw wymienionym chorobom w celu zapewnienia najbardziej skutecznego zapobiegania lub zwalczania tych chorób. Ponadto Komisja Europejska powinna w związku z tym przyjąć akty delegowane dotyczące poprawek w odnośnym wykazie. Warunkiem umieszczenia choroby w wykazie jest poddanie jej ocenie zgodnie z art. 7. Mając to na uwadze w najnowszej opinii naukowej EFSA (2017 r.)¹³, zakażenie *Salmonella* u drobiu (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum i *Salmonella* arizonae) zostało ocenione według kryteriów Prawa o zdrowiu zwierząt. Według przeprowadzonej oceny *Salmonella* można uznać za kwalifikujące się do umieszczenia na wykazie interwencyjnym Unii, o którym mowa w art. 5 ust. 3 Prawa o zdrowiu zwierząt. Głównymi wymienianymi gatunkami zwierząt są wszystkie gatunki drobiu domowego i ptaków dzikich, głównie Blaszkoziobe i Grzebiące. W raporcie podano, że w krajach rozwiniętych środki przeciwdrobnoustrojowe są rzadko stosowane w stadach komercyjnych do leczenia *Salmonella* Pullorum i *Salmonella* Gallinarum, ponieważ nie eliminują one zakażenia ze stad a zamiast tego stosuje się inne środki kontroli, takie jak utrzymywanie wysokiego poziomu bezpieczeństwa biologicznego, ograniczenia przemieszczania i eliminację stad. Z tego względu to wskazanie zostało usunięte.

Króliki

Na poparcie wskazania do leczenia i metafilaktyki bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *E. coli* podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro* oraz dane kliniczne, w tym dane z badań terenowych.

Ograniczone dane na temat MIC wskazują na wartość MIC_{90} dla apramycyny wynoszącą 3,5 $\mu g/ml$ dla izolatów *E. coli* pochodzących od królików i odsetek szczepów opornych wynoszący <20%.

Przedstawione dane kliniczne wskazują, że Girolan był skuteczny w leczeniu i metafilaktyce bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* w dawce 20 000 j.m. apramycyny na kg m.c. (co odpowiada 36 mg produktu/kg m.c.), na dobę przez 5 kolejnych dni.

Ocena ryzyka

W odniesieniu do kwestii jakości, na podstawie przedstawionych danych historycznych dla serii ustalono, że docelowa moc produktu leczniczego wynosi 55 2000 j.m./g siarczanu apramycyny. Wszelkie odniesienia do „g aktywności apramycyny” lub przyrządów dozujących zostały usunięte z druków informacyjnych. Dodatkowo okres ważności skrócono do 18 miesięcy.

Biorąc pod uwagę, że schematy dawkowania zalecane przez CVMP nie zostały zwiększone, a wskazania nie zostały rozszerzone w odniesieniu do tych zatwierdzonych w większości ChPL, ocena bezpieczeństwa docelowych gatunków zwierząt i bezpieczeństwa użytkownika nie wykazała nowych problemów. Ujednolicone ostrzeżenia i środki ostrożności proponowane w drukach informacyjnych uznano za wystarczające do zapewnienia bezpieczeństwa użytkowników produktu.

Udostępniono kilka badań zanikania pozostałości u różnych gatunków docelowych, zróżnicowanych pod względem wiarygodności danych, projektu badania i raportowania, a także wyników. Ujednolicenie okresów karencji oparto na lepiej przeprowadzonych i najbardziej wiarygodnych badaniach.

W ramach przedmiotowej procedury wyjaśniającej nie uwzględniono możliwego ryzyka dla środowiska naturalnego. Jednakże biorąc pod uwagę, że nie rozszerzono schematów dawkowania ani wskazań, nie ma miejsca zwiększenie narażenia środowiska na substancję czynną.

Ryzyko związane ze stosowaniem produktu Girolan to ryzyko związane ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi stosowanymi u zwierząt służących do produkcji żywności, tj. rozwój oporności docelowych bakterii na środek przeciwdrobnoustrojowy, rozprzestrzenianie się opornych bakterii/czynników oporności itd.

Mimo że ryzyko to nie zostało jednoznacznie ocenione, istnieje realna możliwość oddziaływania na zdrowie ludzi wskutek oporności krzyżowej na gantamycynę i inne antybiotyki aminoglikozydowe. Bakterie ludzkie i zwierzęce mają wspólne uwarunkowania oporności. Oporność może stanowić bezpośrednie zagrożenie w przypadku, gdy dotyczy odzwierzęcych czynników chorobotwórczych takich jak *Campylobacter* i *Enterococcus*, lub może być przenoszona horyzontalnie za pośrednictwem ruchomych elementów genetycznych. Aminoglikozydy są wyszczególnione przez WHO (2017)¹⁴ jako mające zasadnicze znaczenie w leczeniu niektórych odzwierzęcych zakażeń u ludzi (np. zakażenia *Enterococcus*).

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Możliwe ryzyko rozwoju oporności, która może wpłynąć na skuteczność produktu, a ogólnie na zdrowie zwierząt i ludzi, jest ograniczone dzięki następującym czynnikom:

- Ograniczenie wskazań do tych, które są w wystarczającym stopniu uzasadnione danymi dotyczącymi skuteczności;
- Ujednolicone druki informacyjne dotyczące produktu Girolan zawierają informacje niezbędne do zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Udowodniono, że Girolan i produkt związany o nazwie Apralan są skuteczne w powyższych wskazaniach u świń (prosiąt odsadzonych), cieląt z nierozwiniętą funkcją przedłożądków, kur (brojlerów) i królików.

Ryzyko dla użytkowników uznano za niskie, a odpowiednie informacje do zapewnienia bezpieczeństwa użytkownika umieszczono w drukach informacyjnych produktu.

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

Ustalono zadowalające okresy karencji do zagwarantowania bezpieczeństwa konsumentów.

Po rozpatrzeniu podstaw dla procedury wyjaśniającej oraz danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, CVMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu pozostaje dodatni pod warunkiem uwzględnienia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

4. Procedura ponownej oceny

Po uzyskaniu opinii CVMP z dnia 5 października 2017 r. na temat tej procedury arbitrażu podmioty odpowiedzialne zwróciły się o ponowną ocenę opinii CVMP.

Uzasadnienie podmiotów odpowiedzialnych dla ponownego rozpatrzenia opinii przedstawiono dnia 18 grudnia 2017 roku.

Zakres ponownej oceny obejmował okres ważności produktu przed pierwszym otwarciem, który skrócono z 3 lat do 18 miesięcy. W szczegółowym uzasadnieniu ponownej oceny MAH zwrócił się o zatwierdzenie okresu ważności wynoszącego 24 miesiące ma podstawie danych z badań stabilności przedstawionych w trakcie procedury arbitrażu.

Przedstawiono dane dla 36 miesięcy dla 3 serii produktu gotowego zapakowanego w opakowania końcowe (butelki, worki i dwie wielkości saszetek). Przedstawione dane obejmują więc wystarczającą liczbę serii w każdym rodzaju opakowania na cały czas trwania proponowanego okresu ważności. Nie wszystkie badane punkty czasowe dla tych serii są zgodne z aktualnymi wytycznymi, ale we wszystkich przypadkach dane przedstawiono dla co najmniej 5 punktów czasowych, co umożliwia ustalenie trendów dla danych. Wyniki badania zawartości przedstawiono jako % docelowej wartości wynoszącej 552 000 j.m./g. Wyniki wskazują, że produkt gotowy zachowuje stabilność przez 36 miesięcy bez znaczących zmian w zawartości substancji czynnej. Potwierdza to także analiza statystyczna przedstawiona przez MAH, która dowodzi, że z czasem nie następuje zmiana dotycząca próbek. Nie określono jednak warunków przechowywania dla tych badań stabilności i z tego względu nie jest jasne, czy prowadzono je w 25°C/60% WW, zgodnie z wymaganiami „Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)”¹⁵. W punkcie 6.4 uzgodnionej ChPL produktu podano, że nie wymaga on specjalnych warunków przechowywania. Brak środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu jest oparty na danych historycznych i został już zatwierdzony w poszczególnych państwach członkowskich przed procedurą arbitrażu. W trakcie procedury arbitrażu nie przedstawiono danych z przyspieszonych badań stabilności. Chociaż nie jest jasne, czy dane dotyczące stabilności wygenerowano w warunkach kontrolowanych, czy nie, brak istotnych zmian w zawartości substancji czynnej i fakt, że produkt historycznie miał okres ważności wynoszący 3 lata dane uznaje się za odpowiednie do potwierdzenia 2-letniego okresu ważności dla produktu gotowego proponowanego przez MAH.

Ogólne wnioski CVMP po ponownej ocenie

Po przeanalizowaniu istotnych informacji przedłożonych w trakcie wstępnej procedury oceny i szczegółowego uzasadnienia ponownej oceny przedstawionego przez MAH Komitet stwierdził, że wcześniejszą opinię CVMP należy zmienić jak następuje:

Punkt 6.3 ChPL

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po rozcieńczeniu w wodzie do picia/preparacie mlekozastępczym zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

Dla opakowań jednodawkowych (saszetki):

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

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.

Dla produktów wielodawkowych (butelka i worek):

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Mając na uwadze, co następuje:

- CVMP uznał, że zakres niniejszej procedury arbitrażowej dotyczył ujednolicenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej;
- CVMP dokonał przeglądu charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny i uwzględnił całość przekazanych danych;

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Girolan i produktu związanego o nazwie Apralan wymienionych w Aneksie I, których charakterystykę produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

(Nazwa własna produktu leczniczego weterynaryjnego)

proszek do podania w wodzie do picia/mleku dla świń, cieląt, kur i królików

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g zawiera:

Substancja czynna:

Apramycyna552 000 j.m.* (w postaci siarczanu apramycyny)

* j.m. – jednostki międzynarodowe

Substancje pomocnicze:

Brak.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podania w wodzie do picia/mleku.

Zgranulowany proszek jasnobrązowy do średniobrązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie (prosięta odsadzone), cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków, kury (brojlery) i króliki.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie (prosięta odsadzone):

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków:

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit i klinicznych ognisk wywołanych przez *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serowar Dublin (*Salmonella* Dublin) wrażliwe na apramycynę. Leczenie powinno być oparte na wynikach identyfikacji izolowanych serowarów *Salmonella* lub co najmniej od dostępnych danych epidemiologicznych potwierdzających obecność tego serowaru.

Kury:

Leczenie kolibakteriozy wywołanej przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Króliki:

Leczenie i metafilaktyka bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na apramycynę.

Nie stosować u cieląt z rozwiniętą funkcją żwacza.

Nie stosować u zwierząt z zaburzeniami czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na wynikach badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie należy prowadzić zgodnie z miejscowymi (regionalnymi lub pochodzącymi z danego gospodarstwa) danymi epidemiologicznymi dotyczącymi wrażliwości patogenów docelowych.

W razie stwierdzenia obecności bakterii *Salmonella* Dublin w gospodarstwie należy rozważyć środki zwalczania, obejmujące stałe monitorowanie stanu choroby, szczepienia, środki bezpieczeństwa biologicznego oraz ograniczenie przemieszczania zwierząt. Należy postępować zgodnie z krajowymi programami zwalczania choroby, jeśli są one dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcjami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego może powodować rozpowszechnianie się bakterii opornych na apramycynę oraz zmniejszyć skuteczność leczenia aminoglikozydami w związku z możliwością powstawania oporności krzyżowej.

Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy uwzględniać oficjalne krajowe i regionalne zasady polityki zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na apramycynę lub inne aminoglikozydy powinny unikać kontaktu z produktem.

Ten produkt może powodować podrażnienia lub uczulenia po kontakcie ze skórą, okiem lub po inhalacji.

Podczas przygotowywania wody/mleka zawierającej/zawierającego produkt leczniczy należy unikać kontaktu z oczami, skórą i błonami śluzowymi.

Podczas stosowania produktu należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się rękawice, maska, okulary ochronne i odzież ochronna.

Po użyciu umyć ręce.

W przypadku przedostania się produktu do oczu należy obficie przepłukać zanieczyszczone miejsce wodą. W przypadku kontaktu ze skórą dokładnie umyć zanieczyszczone miejsca wodą z mydłem.

W przypadku utrzymywania się podrażnienia zasięgnąć porady lekarza.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Jeżeli w wyniku kontaktu z produktem wystąpiły objawy, takie jak wysypka skórna, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i pokazać mu ulotkę informacyjną lub opakowanie preparatu. Obrzęk twarzy, warg i oczu lub trudności w oddychaniu są znacznie poważniejszymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Nieznane.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Świnie:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji u macior nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Bydło:

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w czasie ciąży i laktacji.

Króliki:

Wykazano, że apramycyna podawana doustnie (również w dawkach mniejszych niż terapeutyczne) ciężarnym samicom od 6. do 18. dnia ciąży ma działanie fetotoksyczne. Nie stosować w czasie ciąży.

Kury:

Nie stosować u ptaków w okresie nieśności i na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aminoglikozydy mogą mieć negatywny wpływ na czynność nerek. Podawanie aminoglikozydów zwierzętom z niewydolnością nerek lub w połączeniu z innymi substancjami, które mają wpływ na czynność nerek, może powodować ryzyko zatrucia.

Aminoglikozydy mogą powodować blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, dlatego zaleca się wzięcie takiego działania pod uwagę przy znieczulaniu leczonych zwierząt.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Droga podania:

Podanie doustne w wodzie do picia. Aby uniknąć obniżenia aktywności produktu, należy dbać, aby systemy pojenia były czyste i niezardzewiałe.

W przypadku cieląt produkt można podawać w mleku lub preparacie mlekozastępczym.

Dawkowanie:

Świnie:

Podawać 12 500 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 22,5 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 7 kolejnych dni.

Cielęta:

Podawać 40 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 72 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

Kury:

Podawać 80 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 144 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

Króliki:

Podawać 20 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 36 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

Spożycie roztworu leczniczego zależy od stanu zdrowia zwierząt. W celu uzyskania prawidłowej dawki należy odpowiednio dostosować stężenie produktu leczniczego weterynaryjnego.

Aby uniknąć podania zbyt małej dawki, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierząt.

Roztwór leczniczy powinien być jedynym źródłem wody pitnej. Wymieniać wodę zawierającą produkt leczniczy co 24 godziny. Roztwory w mleku i rekonstruowanym preparacie mlekozastępczym należy przygotowywać bezpośrednio przed użyciem.

U zwierząt z ostrymi lub ciężkimi chorobami, nie pobierających wody, należy stosować odpowiednie leczenie pozajelitowe.

Do obliczenia ilości produktu (mg) do rozpuszczenia w 1 l wody lub mleka należy użyć wzoru:

$$\frac{\text{Dawka (mg produktu na kg masy ciała/dobę)} \times \text{średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{Średnie dzienne spożycie wody (l/zwierzę)}} = \text{mg produktu na litr wody do picia/mleka}$$

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Świnie: u świń otrzymujących w wodzie do picia dawkę dziewięciokrotnie większą od i zalecanej przez 28 dni nie stwierdzono niepożądanych reakcji.

Cielęta: cielętom podawano apramycynę w preparacie mlekozastępczym przez pięć dni w dawkach do 120 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono efektu toksycznego.

Kury: nie odnotowano przypadków śmiertelnych po doustnym podaniu kurczętom dawki jednorazowej 1000 mg/kg masy ciała. U kurcząt otrzymujących w wodzie do picia dawkę pięciokrotnie większą od zalecanej przez 15 dni nie stwierdzono niepożądanych reakcji.

Potencjalne zatrucia można rozpoznać na podstawie następujących objawów: miękkie odchody, biegunka, wymioty (zmniejszenie się masy ciała, jadłowstręt itp.), zaburzenie czynności nerek oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ograniczona aktywność, utrata odruchów, drgawki itp.).

Nie przekraczać dawki zalecanej.

4.11 Okres(-y) karencji

Świnie:

Tkanki jadalne: zero dni.

Cielęta:

Tkanki jadalne: 28 dni.

Kury:

Tkanki jadalne: zero dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi. Nie stosować u ptaków na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

Króliki:

Tkanki jadalne: zero dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: jelitowe leki przeciwinfekcyjne, antybiotyki.

Kod ATCvet: QA07AA92.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Apramycyna jest bakteriobójczym antybiotykiem aminoglikozydowy o szerokim spektrum, którego działanie wynika z wiązania do podjednostki 30S rybosomu, co zapobiega syntezie białek i zmienia przepuszczalność błony bakteryjnej. Apramycyna działa na bakterie Gram-ujemne (*Salmonella* i *Escherichia coli*).

Mechanizmy oporności: oporność na apramycynę jest warunkowana przez różne 3-N acetylotransferazy (AAC-3 aminoglikozydowe. Enzymy te powodują powstanie oporności krzyżowej przeciw innym aminoglikozydom. Niektóre szczepy *Salmonella* Typhimurium DT104, oprócz oporności na beta-laktamy, streptomycynę, tetracykliny i sulfonamidy, zawierają także koniugacyjny plazmid opornościowy przeciwko apramycynie. Na oporność na apramycynę może wpływać koselekcja (u *Enterobacteriaceae* oporność na apramycynę stwierdzono w tym samym, ruchomym elemencie genetycznym, co inne determinanty oporności) oraz oporność krzyżowa (np. z gentamycyną).

W przypadku większości aminoglikozydów oporność chromosomalna jest minimalna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie doustne apramycyny ma na celu uzyskanie działania przeciwbakteryjnego w jelicie. Apramycyna słabo się wchłania, ale jej wchłanianie może być większe u młodych zwierząt oraz u zwierząt z zaburzeniem bariery jelitowej.

Wchłanianie:

U nowo narodzonych zwierząt wchłanianie może być większe, ale szybko spada w pierwszych tygodniach życia.

Cielęta. Stężenie maksymalne w surowicy w wysokości 2,4 µg/ml jest osiągane około 6 godzin po doustnym podaniu 40 mg apramycyny/kg masy .

Dystrybucja, biotransformacja i wydalanie:

Apramycyna jest wydalana głównie z kałem w formie czynnej, a zaledwie niewielka jej część wydalana jest z moczem.

Świnie. U tych zwierząt apramycyna metabolizowana jest w minimalnym stopniu.

Po podaniu świniom o masie 10 kg apramycyny znakowanej ¹⁴C około 83% leku w postaci niezmienionej wykryto w kale, zaś 4% w moczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności po rozpuszczeniu w wodzie do picia/preparacie mlekozastępczym zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

Opakowania jednodawkowe (saszetki):

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.

Opakowania wielodawkowe (butelka i worek):

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Czterowarstwowa saszetka z politereftalanu etylenu (PET)/polietylenu/folii aluminiowej/jonomeru surlyn, szczelnie zamknięta termicznie i ciśnieniowo. Każda saszetka zawiera 1 x 10⁶ j.m. siarczanu apramycyny, a wagowo – 1,8 g produktu. Saszetki pakowane są w pudełka tekturowe zawierające 50 saszetek.

Czterowarstwowa saszetka z politereftalanu etylenu (PET)/polietylenu/folii aluminiowej/jonomeru surlyn, szczelnie zamknięta termicznie i ciśnieniowo. Każda saszetka zawiera 2×10^6 j.m. siarczanu apramycyny, a wagowo – 3,6 g produktu. Saszetki pakowane są w pudełka tekturowe zawierające 50 saszetek.

Butelki z polietylenu dużej gęstości z zakrętką polipropylenową. Każda butelka zawiera 50×10^6 j.m. siarczanu apramycyny, a wagowo – 91 g produktu.

Worek z laminowanego papieru o płaskim dnie zamknięty termozgrzewającymi szczękami pod ciśnieniem. Każdy worek zawiera 1000×10^6 j.m. siarczanu apramycyny, a wagowo – 1812 g produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

10 DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudelko tekturowe (saszetka)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna>

proszek do podania w wodzie do picia/mleku dla świń, cieląt, kur i królików

Apramycyna (siarczan)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 g zawiera 552 000 j.m. apramycyny (w postaci siarczanu apramycyny)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podania w wodzie do picia/mleku

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

50 saszetek

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie, cielęta, kury i króliki.

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8 OKRES(-Y) KARENCJI

Okres (-y) karencji:

Świnie:

Tkanki jadalne: zero dni.

Cielęta:

Tkanki jadalne: 28 dni.

Kury:

Tkanki jadalne: zero dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi. Nie stosować u ptaków na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

Króliki:
Tkanki jadalne: zero dni.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}
Produkt rozcieńczony należy zużyć w ciągu 24 godzin.
Zawartość otwartego opakowania należy zużyć natychmiast.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

17. NUMER SERII

Nr serii:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Saszetka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna>

proszek do podania w wodzie do picia/mleku dla świń, cieląt, kur i królików

Apramycyna (siarczan)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-YCH)

1 g zawiera 552 000 j.m. apramycyny (w postaci siarczanu apramycyny)

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
DAWEK**

1 x 10⁶ j.m.

2 x 10⁶ j.m.

4. DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

5 OKRES(-Y) KARENCJI

Okres (-y) karencji:

Świnie:

Tkanki jadalne: zero dni.

Cielęta:

Tkanki jadalne: 28 dni.

Kurczęta:

Tkanki jadalne: zero dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi. Nie stosować u ptaków na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

Króliki:

Tkanki jadalne: zero dni.

6. NUMER SERII

Nr serii:

7. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}

Produkt rozcieńczony należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Zawartość otwartego opakowania należy zużyć natychmiast

8. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM -
ETYKIETOULOTKA**

Butelka (broşura) i worek (etykieta)

**1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY**

Podmiot odpowiedzialny: *do uzupełnienia na poziomie krajowym.*

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii: *do uzupełnienia na poziomie krajowym.*

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna>

proszek do podania w wodzie do picia/mleku dla świń, cieląt, kur i królików
Apramycyna (siarczan)

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

1 g zawiera 552 000 j.m. apramycyny (w postaci siarczanu apramycyny)
Zgranulowany proszek jasnobrązowy do średniobrązowego.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podania w wodzie do picia/mleku

5. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

50 x 10⁶ j.m. (butelka)
1,000 x 10⁶ j.m. (worek)

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie (prosięta odsadzone):

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków:

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit i klinicznych ognisk wywołanych przez *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serowar Dublin (*Salmonella* Dublin) wrażliwe na apramycynę. Leczenie powinno być oparte na wynikach identyfikacji izolowanych serowarów *Salmonella* powodujących epidemię lub co najmniej od dostępnych danych epidemiologicznych potwierdzających obecność tego serowaru.

Kury:

Leczenie kolibakteriozy wywołanej przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Króliki:

Leczenie i metafilaktyka bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

7. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na apramycynę.

Nie stosować u cieląt z rozwiniętą funkcją żwacza.

Nie stosować u zwierząt cierpiących na zaburzenia czynności nerek.

8. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nieznane.

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

9. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie (prosięta odsadzone), cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków, kury (brojlery) i króliki.

10. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Droga podania:

Podanie doustne w wodzie do picia. Aby uniknąć obniżenia się aktywności produktu, należy dbać, aby systemy pojenia były czyste i niezardzewiałe..

W przypadku cieląt produkt można podawać w mleku lub w preparacie mlekozastępczym.

Dawkowanie:

Świnie:

Podawać 12 500 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 22,5 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 7 kolejnych dni.

Cielęta:

Podawać 40 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 72 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

Kurczęta:

Podawać 80 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 144 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

Króliki:

Podawać 20 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 36 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

11. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Spożycie wody zawierającej produkt leczniczy zależy od stanu zdrowia zwierząt. W celu uzyskania prawidłowej dawki należy odpowiednio dostosować stężenie produktu leczniczego weterynaryjnego.

Aby uniknąć podania zbyt małej dawki, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierząt.

Roztwór leczniczy powinien być jedynym źródłem wody do picia. Wymieniać wodę zawierającą produkt leczniczy co 24 godziny. Roztwory w mleku i rekonstruowanym preparacie

mlekozastępczym należy przygotowywać bezpośrednio przed użyciem.

U zwierząt z ostrymi lub ciężkimi chorobami, nie pobierających wody należy stosować odpowiednie leczenie pozajelitowe.

Do obliczenia ilości produktu (mg) do rozpuszczenia w 1 l wody lub mleka należy użyć wzoru:

$$\frac{\text{Dawka (mg produktu na kg masy ciała/dobę)} \times \text{średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{Średnie dzienne spożycie wody (l/zwierzę)}} = \text{mg produktu na litr wody do picia/mleka}$$

12 OKRES(-Y) KARENCJI

Okres (-y) karencji:

Świnie:

Tkanki jadalne: zero dni.

Cielęta:

Tkanki jadalne: 28 dni.

Kury:

Tkanki jadalne: zero dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi. Nie stosować u ptaków na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

Króliki:

Tkanki jadalne: zero dni.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na pudełku po upływie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

14. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na wynikach badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie należy prowadzić zgodnie z miejscowymi (regionalnymi lub pochodzącymi z danego gospodarstwa) danymi epidemiologicznymi dotyczącymi wrażliwości patogenów docelowych.

W razie stwierdzenia obecności bakterii *Salmonella* Dublin w gospodarstwie należy rozważyć środki zwalczania, obejmujące stałe monitorowanie stanu choroby, szczepienia, środki bezpieczeństwa biologicznego oraz ograniczenie przemieszczania się zwierząt. Należy postępować zgodnie z krajowymi programami zwalczania choroby, jeśli są one dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcjami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego może powodować rozpowszechnianie się bakterii odpornych na apramycynę oraz zmniejszyć skuteczność leczenia aminoglikozydami w związku z możliwością powstawania oporności krzyżowej.

Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy uwzględniać oficjalne krajowe i regionalne zasady polityki zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Osoby o znanej nadwrażliwości na apramycynę lub wszelkie inne aminoglikozydy powinny unikać kontaktu z produktem.

Ten produkt może powodować podrażnienia lub uczulenia po kontakcie ze skórą, okiem lub po inhalacji.

Podczas przygotowywania wody/mleka zawierającej/zawierającego produkt leczniczy należy unikać kontaktu z oczami, skórą i błonami śluzowymi.

Podczas stosowania produktu należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się rękawice, maska, okulary ochronne i odzież ochronna.

Po użyciu umyć ręce.

W przypadku przedostania się produktu do oczu należy obficie przepłukać zanieczyszczone miejsce wodą. W przypadku kontaktu ze skórą dokładnie umyć zanieczyszczone miejsca wodą z mydłem.

W przypadku utrzymywania się podrażnienia zasięgnąć porady lekarza.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Jeżeli w wyniku kontaktu z produktem wystąpiły objawy takie jak wysypka skórna, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i pokazać mu ulotkę informacyjną lub opakowanie preparatu. Obrzęk twarzy, warg i oczu lub trudności w oddychaniu są znacznie poważniejszymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Ciąża i laktacja:

Świnie:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji u macior nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Bydło:

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w czasie ciąży i laktacji.

Króliki:

Wykazano, że apramycyna podawana doustnie (również w dawkach mniejszych niż terapeutyczne) od 6. do 18. dnia ciąży ma działanie fetotoksyczne. Nie stosować w czasie ciąży.

Nieśność:

Kury:

Nie stosować u ptaków w okresie nieśności i na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Aminoglikozydy mogą mieć negatywny wpływ na czynność nerek. Podawanie aminoglikozydów zwierzętom z niewydolnością nerek lub w połączeniu z innymi substancjami, które mają również negatywny wpływ na czynność nerek, może powodować ryzyko zatrucia.

Aminoglikozydy mogą powodować blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, dlatego zaleca się wzięcie takiego działania pod uwagę przy znieczulaniu leczonych zwierząt.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Świnie: u świń otrzymujących w wodzie do picia dawkę dziesięciokrotnie większą od dawki zalecanej przez 28 dni, nie stwierdzono niepożądanych reakcji.

Cielęta: cielętom podawano apramycynę w preparacie mlekozastępczym przez pięć dni w dawkach do 120 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono efektu toksycznego.

Kury: nie odnotowano przypadków śmiertelnych po doustnym podaniu kurczętom dawki jednorazowej 1000 mg/kg masy ciała. U kurcząt otrzymujących w wodzie do picia dawkę pięciokrotnie większą od dawki zalecanej przez 15 dni, nie stwierdzono niepożądanych reakcji.

Potencjalne zatrucia można rozpoznać na podstawie następujących objawów: miękkie odchody, biegunka, wymioty (zmniejszenie się masy ciała, jadłowstręt itp.), zaburzenie czynności nerek oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ograniczona aktywność, utrata odruchów, drgawki itp.).

Nie przekraczać dawki zalecanej.

Główne niezgodności farmaceutyczne:

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

15. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

16. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

<DD/MM/RRRR>

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

17. INNE INFORMACJE

Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego:

Czterowarstwowa saszetka z politereftalanu etylenu (PET)/polietylenu/folii aluminiowej/jonomeru surlyn, szczelnie zamknięta termicznie i ciśnieniowo. Każda saszetka zawiera 1×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 1,8 g produktu. Saszetki pakowane są w pudełka tekturowe zawierające 50 saszetek.

Czterowarstwowa saszetka z politereftalanu etylenu (PET)/polietylenu/folii aluminiowej/jonomeru surlyn, szczelnie zamknięta termicznie i ciśnieniowo. Każda saszetka zawiera 2×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 3,6 g produktu. Saszetki pakowane są w pudełka tekturowe zawierające 50 saszetek.

Butelki z polietylenu dużej gęstości z zakrętką polipropylenową. Każda butelka zawiera 50×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 91 g produktu.

Worek z laminowanego papieru o płaskim dnie zamknięty termozgrzewającymi szczękami pod ciśnieniem. Każdy worek zawiera 1000×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 1812 g produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

18. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

19. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

20. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}

Produkt rozcieńczony należy zużyć w ciągu 24 godzin.
Zawartość otwartego opakowania należy zużyć do 28 dni.

21. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

22. NUMER SERII

Nr serii:

(saszetka)

ULOTKA INFORMACYJNA:
(Nazwa własna produktu leczniczego weterynaryjnego)
proszek do podania w wodzie do picia/mleku dla świń, cieląt, kur i królików

**1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY**

Podmiot odpowiedzialny: do uzupełnienia na poziomie krajowym.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii: do uzupełnienia na poziomie krajowym.

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna>

552 000 j.m. proszek do podania w wodzie do picia/mleku dla świń, cieląt, kur i królików
Apramycyna (siarczan)

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

1 g zawiera 552 000 j.m. apramycyny (w postaci siarczanu apramycyny).
Zgranulowany proszek jasnobrązowy do średnio brązowego.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie (prosięta odsadzone):

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków:

Leczenie bakteryjnego zapalenia jelit i klinicznych ognisk wywołanych przez *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serowar Dublin (*Salmonella* Dublin) wrażliwe na apramycynę. Leczenie powinno być oparte na wynikach identyfikacji izolowanych serowarów *Salmonella* lub co najmniej od dostępnych danych epidemiologicznych potwierdzających obecność tego serowaru.

Kury:

Leczenie kolibakteriozy wywołanej przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Króliki:

Leczenie i metafilaktyka bakteryjnego zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na apramycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

5. PRZECIWSKAZANIA

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na apramycynę.

Nie stosować u cieląt z rozwiniętą funkcją żwacza.

Nie stosować u zwierząt cierpiących na zaburzenia czynności nerek.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nieznane.

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie (prosięta odsadzone), cielęta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków, kury (brojlery) i króliki.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Droga podania:

Podanie doustne w wodzie do picia. Aby uniknąć obniżenia aktywności produktu należy dbać, aby systemy pojenia były czyste i niezardzewiałe

W przypadku cieląt produkt można podawać w mleku lub substytucie mleka.

Dawkowanie:

Świnie:

Podawać 12 500 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 22,5 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 7 kolejnych dni.

Cielęta:

Podawać 40 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 72 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

Kury:

Podawać 80 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 144 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

Króliki:

Podawać 20 000 j.m. siarczanu apramycyny na kilogram masy ciała (co odpowiada 36 mg produktu/kg masy ciała) codziennie przez 5 kolejnych dni.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Spożycie wody zawierającej produkt leczniczy zależy od stanu zdrowia zwierząt. W celu uzyskania prawidłowej dawki należy odpowiednio dostosować stężenie produktu leczniczego weterynaryjnego. Aby uniknąć podania zbyt małej dawki, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierząt. Roztwór leczniczy powinien być jedynym źródłem wody pitnej. Wymieniać wodę zawierającą produkt leczniczy co 24 godziny. Roztwory w mleku i rekonstruowanym preparacie mlekozastępczym należy przygotowywać bezpośrednio przed użyciem.

U zwierząt z ostrymi lub ciężkimi chorobami, nie pobierających wody należy stosować odpowiednie leczenie pozajelitowe.

Do obliczenia ilości produktu (mg) do rozpuszczenia w 1 l wody lub mleka należy użyć wzoru:

$$\frac{\text{Dawka (mg produktu na kg masy ciała/dobę)} \times \text{średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{Średnie dzienne spożycie wody (l/zwierzę)}} = \text{mg produktu na litr wody do picia/mleka}$$

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Okres (-y) karencji:

Świnie:

Tkanki jadalne: zero dni.

Cielęta:

Tkanki jadalne: 28 dni.

Kury:

Tkanki jadalne: zero dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi. Nie stosować u ptaków na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

Króliki:

Tkanki jadalne: zero dni.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na pudełku po upływie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: zużyć natychmiast. Okres ważności po rozpuszczeniu w wodzie do picia/preparacie mlekozastępczym zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na wynikach badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie należy prowadzić zgodnie z miejscowymi (regionalnymi lub pochodzącymi z danego gospodarstwa) danymi epidemiologicznymi dotyczącymi wrażliwości patogenów docelowych.

W razie stwierdzenia obecności bakterii *Salmonella* Dublin w gospodarstwie należy rozważyć środki zwalczania, obejmujące stałe monitorowanie stanu choroby, szczepienia, środki bezpieczeństwa biologicznego oraz ograniczenie przemieszczania się zwierząt. Należy postępować zgodnie z krajowymi programami zwalczania choroby, jeśli są one dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcjami zawartymi w „Charakterystyce produktu leczniczego” (ChPL) może powodować rozpowszechnianie się bakterii odpornych na apramycynę oraz zmniejszyć skuteczność leczenia aminoglikozydami w związku z możliwością powstawania oporności krzyżowej.

Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy uwzględniać oficjalne krajowe i regionalne zasady polityki zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Osoby o znanej nadwrażliwości na apramycynę lub wszelkie inne aminoglikozydy powinny unikać kontaktu z produktem.

Ten produkt może powodować podrażnienia lub uczulenia po kontakcie ze skórą, okiem lub po inhalacji.

Podczas przygotowywania wody/mleka zawierającej/zawierającego produkt leczniczy należy unikać kontaktu z oczami, skórą i błonami śluzowymi.

Podczas stosowania produktu należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się rękawice, maska, okulary ochronne i odzież ochronna.

Po użyciu umyć ręce.

W przypadku przedostania się produktu do oczu należy obficie przepłukać zanieczyszczone miejsce wodą. W przypadku kontaktu ze skórą dokładnie umyć zanieczyszczone miejsca wodą z mydłem.

W przypadku utrzymywania się podrażnienia zasięgnąć porady lekarza.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Jeżeli w wyniku kontaktu z produktem wystąpiły objawy takie jak wysypka skórna, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i pokazać mu ulotkę informacyjną lub opakowanie.

preparatu. Obrzęk twarzy, warg i oczu lub trudności w oddychaniu są znacznie poważniejszymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Ciąża i laktacja:

Świnie:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji u macior nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Bydło:

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w czasie ciąży i laktacji.

Króliki:

Wykazano, że apramycyna podawanie doustnie od 6. do 18. dnia ciąży (również w dawkach mniejszych niż terapeutyczne) ma działanie fetotoksyczne. Nie stosować w czasie ciąży.

Nieśność:

Kury:

Nie stosować u kwok w okresie nieśności i na 4 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Aminoglikozydy mogą mieć negatywny wpływ na czynność nerek. Podawanie aminoglikozydów zwierzętom z niewydolnością nerek lub w połączeniu z innymi substancjami, które mają również negatywny wpływ na czynność nerek, może powodować ryzyko zatrucia.

Aminoglikozydy mogą powodować blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, dlatego zaleca się wzięcie takiego działania pod uwagę przy znieczulaniu leczonych zwierząt.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Świnie: u świń otrzymujących w wodzie do picia dawkę dziesięciokrotnie większą od zalecanej przez 28 dni, nie stwierdzono niepożądanych reakcji.

Cielęta: cielętom podawano apramycynę w preparacie mlekozastępczym przez pięć dni w dawkach do 120 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono efektu toksycznego.

Kury: nie odnotowano przypadków śmiertelnych po doustnym podaniu kurczętom dawki jednorazowej 1000 mg/kg masy ciała. U kurcząt otrzymujących w wodzie do picia dawkę pięciokrotnie większą od zalecanej przez 15 dni, nie stwierdzono niepożądanych reakcji.

Potencjalne zatrucia można rozpoznać na podstawie następujących objawów: miękkie odchody, biegunka, wymioty (zmniejszenie się masy ciała, jadłowstręt itp.), zaburzenie czynności nerek oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ograniczona aktywność, utrata odruchów, drgawki itp.).

Nie przekraczać dawki zalecanej.

Główne niezgodności farmaceutyczne:

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

<DD/MM/RRRR>

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

15. INNE INFORMACJE

Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego:

Czterowarstwowa saszetka z politereftalanu etylenu (PET)/polietylenu/folii aluminiowej/jonomeru surlyn, szczelnie zamknięta termicznie i ciśnieniowo. Każda saszetka zawiera 1×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 1,8 g produktu. Saszetki pakowane są w pudełka tekturowe zawierające 50 saszetek.

Czterowarstwowa saszetka z politereftalanu etylenu (PET)/polietylenu/folii aluminiowej/jonomeru surlyn, szczelnie zamknięta termicznie i ciśnieniowo. Każda saszetka zawiera 2×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 3,6 g produktu. Saszetki pakowane są w pudełka tekturowe zawierające 50 saszetek.

Butelki z polietylenu dużej gęstości z zakrętką polipropylenową. Każda butelka zawiera 50×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 91 g produktu.

Worek z laminowanego papieru o płaskim dnie zamknięty termozgrzewającymi szczękami pod ciśnieniem. Każdy worek zawiera 1000×10^6 j.m. apramycyny, a wagowo – 1812 g produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.