

Anexa I

Lista denumirilor, a formelor farmaceutice, a concentrațiilor produselor medicinale veterinare, a speciilor țintă, a căilor de administrare și a deținătorilor autorizațiilor de comercializare din statele membre

Statul membru UE / SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale	Calea de administrare
Danemarca	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Danemarca	Apralan Vet.	Apramicină sulfat	Apramicină sulfat 333 mg/ml echivalent cu apramicină 230 mg/ml	Pulbere pentru utilizare în apă potabilă	Viței, porci	Orală
Franța	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine Franța	APRALAN BUvable	Apramicină sulfat	1 g pulbere conține apramicină 1 g (sub formă de sulfat)	Pulbere pentru soluție buvabilă	Viței, porci, iepuri	Orală
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 D-61352 Bad Homburg Germania	Apralan soluble, 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine (Läufer, Ferkel), Apramycin (als Apramycinsulfat)	Apramicină sulfat	1 g pulbere conține apramicină 500 mg sub formă de apramicină sulfat în 2,2 ml echivalent cu 1 g pulbere	Pulbere pentru utilizare în apă potabilă	Porci (purceli și porci pentru îngrășat)	Orală
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Regatul Unit	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicină sulfat	100 % m/m	Pulbere pentru soluție orală	Viței, porci, pui de găină	Orală

Statul membru UE / SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale	Calea de administrare
Italia	Eli Lilly Italia SpA Via A. Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino (Firenze) Italia	Apralan Solubile polvere per soluzione orale per Suini, Polli da carne e Conigli	Apramicină sulfat	100 g pulbere conține apramicină sulfat 100 g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, pui de carne, iepuri	Orală
Portugalia	Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fracção A/D 1500-392 Lisboa Portugalia	Apralan Pó para solução oral para administração na água de bebida para vitelos, suínos e frangos	Apramicină sulfat	Apramicină sulfat echivalent cu activitatea a 50 g apramicină per flacon. Apramicină sulfat echivalent cu activitatea a 1000 g apramicină per pungă.	Pulbere pentru soluție orală	Viței, porci, pui de găină	Orală
Spania	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spania	Girolan	Apramicină sulfat	Apramicină sulfat echivalent cu activitatea a 50 g apramicină per flacon. Apramicină sulfat echivalent cu activitatea a 1000 g apramicină per pungă.	Pulbere pentru soluție orală	Bovine, porci, pui de găină, iepuri	Orală

Statul membru UE / SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale	Calea de administrare
Țările de Jos	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL Regatul Unit	Apralan oplosbaar	Apramicină sulfat	100%	Pulbere pentru administrare orală	Viței prerumegători, porci, pui de carne	Orală
Regatul Unit	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Regatul Unit	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicină sulfat	Apramicină sulfat echivalent cu activitatea a 50 g apramicină per flacon. Apramicină sulfat echivalent cu activitatea a 1 g apramicină per plic. Apramicină sulfat echivalent cu activitatea a 1000 g apramicină per pungă.	Pulbere pentru soluție orală	Viței, porci, pui de găină	Orală

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Girolan și denumirea asociată Apralan (vezi Anexa I)

1. Introducere

Girolan și denumirea sa asociată Apralan este o pulbere pentru utilizare în apa de băut/lapte care conține apramicină sulfat ca substanță activă. Apramicina este un antibiotic aminociclitol cu spectru larg produs de o tulpină de *Streptomyces tenebrarius*. Apramicina este bactericidă în concentrații minime inhibitorii (CMI) și este eficientă atât împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive, cât și împotriva unor tulpini de *Mycoplasma*.

La 24 iunie 2016, Spania a trimis Agenției Europene pentru Medicamente (Agenției), notificarea unei sesizări în temeiul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE pentru Girolan și denumirea sa asociată Apralan. Notificarea sesizării a avut la bază motivele de îngrijorare privind deciziile naționale divergente adoptate de statele membre ale UE, care au dat naștere la discrepanțe în informațiile referitoare la medicament cu privire, de exemplu, la speciile țintă, indicațiile de utilizare, posologia (doza și durata) și perioadele de așteptare. Comitetului pentru medicamente de uz veterinar (CVMP) i s-a solicitat să emită un aviz cu privire la această chestiune și să armonizeze informațiile referitoare la medicament pentru Girolan și denumirea sa asociată Apralan (denumit în continuare Girolan).

2. Discutarea datelor disponibile

CVMP a constatat că, în informațiile referitoare la medicament pentru Girolan, substanța activă a fost exprimată în „g de activitate apramicină”. Acest lucru nu a fost considerat acceptabil, întrucât concentrația substanței active trebuie exprimată în UI/g medicament, din moment ce compoziția se determină printr-o metodă microbiologică. Pe baza datelor istorice privind lotul, a fost stabilită o potență a țintei de 552 000 UI/g apramicină și toate trimerile la „g de activitate apramicină” din informațiile referitoare la medicament au fost înlocuite cu echivalentul în UI/g medicament. În plus, în unele state membre a fost autorizat un dispozitiv de măsurare pentru administrarea Girolan. Nici acest lucru nu a fost considerat acceptabil, întrucât dozarea în funcție de greutatea produsului s-a considerat a fi cea mai adecvată metodă din punct de vedere al reproductibilității dozei și, prin urmare, orice trimer la dispozitivul de măsurare a fost eliminată din informațiile referitoare la medicament. În plus, având în vedere datele prezentate și în conformitate cu „Nota explicativă privind începerea perioadei de valabilitate a formei farmaceutice finite (EMA/CVMP/453/01)¹”, perioada de valabilitate a medicamentului de uz veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare, care era de 3 ani, a fost redusă la 18 luni.

Porci (purceli înțărcați)

Porcii au fost autorizați ca specie țintă pentru toate medicamentele vizate de această procedură de sesizare, ca și indicația propusă, „Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină”. În susținerea indicației, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro* și date clinice, inclusiv studii de teren.

În cadrul unui studiu pan-european de amplasare au fost calculate valorile CMI₉₀ pentru apramicină împotriva *E. coli* de la porci ca fiind 16 µg/ml. Aceste date sunt în concordanță cu literatura de specialitate publicată. S-a propus un prag epidemiologic ≥ 32 µg/ml pentru *E. coli* de origine porcină. Datele recente privind izolatele clinice din diferite țări europene au demonstrat că rata de rezistență a *E. coli* la apramicină este în creștere. Unele studii au indicat rate de rezistență de 38% (date privind CMI) sau chiar mai mari pentru difuzia pe disc (de până la 82,1%).

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

În ceea ce privește studiile de teren, au fost prezentate douăzeci și trei de studii efectuate cu Girolan pulbere solubilă pentru tratamentul colibacilozei post-întărcare. Aceste studii au fost efectuate în Grecia, Italia, Spania, Regatul Unit, SUA și Canada. În cadrul studiilor a fost analizat efectul dozelor de apramicină cuprinse între 3,45 mg/kg greutate corporală/zi și 75 mg/kg greutate corporală/zi, administrate prin intermediul apei de băut, timp de 3, 5 sau 7 zile consecutive. Eficiența apramicinei a fost dovedită prin măsurarea creșterii în greutate, îmbunătățirii eficienței furajelor, reducerii ratei mortalității și a reducerii severității diareei și a semnelor clinice. S-a demonstrat că administrarea zilnică a apramicinei la o doză de 12 500 UI apramicină/kg greutate corporală (echivalentul a 22,5 mg medicament/kg greutate corporală), prin apa de băut, timp de șapte zile, este o metodă eficace de a controla colibaciloza post-întărcare la purcei.

Trebuie remarcat că, în unele state membre, Girolan a fost autorizat și pentru utilizare împotriva *Salmonella* la porci, însă deținătorul autorizației de punere pe piață a decis să elimine această indicație, întrucât nu putea fi susținută. CVMP a acceptat această eliminare a indicației pentru *Salmonella*.

În ceea ce privește perioada de așteptare, datele privind depleția reziduurilor au arătat că apramicina nu este, în general, bine absorbită din intestin după administrarea orală, ceea ce este în concordanță cu informațiile disponibile în literatura de specialitate publicată. Prin urmare, perioada de așteptare propusă de zero zile pentru carnea și organele de porc a fost considerată acceptabilă.

Viței pre-rumegători

Vițeei au fost autorizați în Danemarca, Franța, Irlanda, Țările de Jos, Portugalia, Spania și Regatul Unit. În susținerea indicației propuse, „Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* și a focarelor clinice cauzate de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotipul Dublin sensibile la apramicină”, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro* și date clinice, inclusiv studii de teren.

Într-un studiu pan-european de amploare au fost calculate valorile CMI₉₀ pentru apramicină împotriva *E. coli* de la viței ca fiind 16 µg/ml. Aceste date sunt în concordanță cu informațiile disponibile în literatura de specialitate publicată. S-a propus un prag epidemiologic ≥ 32 µg/ml pentru *E. coli* de origine bovină. Datele suplimentare privind izolatele clinice din diferite țări europene au arătat că rata de rezistență a *E. coli* la apramicină este de până la 12%.

Deși s-a considerat că tulpinile de *Salmonella* sunt, în general, sensibile la apramicină (CMI ≤ 16 µg/ml), trebuie remarcat faptul că doar focarele de *Salmonella* cu semne clinice (în cazul vițeeilor cauzate de *Salmonella* Dublin) trebuie tratate cu apramicină. Datele suplimentare furnizate din 2014 indică faptul că *Salmonella* Dublin a fost sensibilă în general la apramicină (96,5% din izolate sensibile la toți agenții antimicrobieni din listă, inclusiv la apramicină).

Au fost efectuate șapte studii oarbe în Grecia, Italia, Spania și Regatul Unit. În aceste studii au fost incluși vițeei cu vârsta de aproximativ o săptămână, infectați în mod natural cu *E. coli* și/sau *Salmonella* spp. S-a administrat apramicină în doze de 0, 20 și 40 mg de activitate apramicină pe kg greutate corporală, o dată pe zi, timp de 5 zile consecutive. Toți vițeeii au fost supuși, zilnic, unei examinări clinice complete, cel puțin în prima săptămână din fiecare studiu. Apramicina administrată pe cale orală vițeeilor o dată pe zi timp de cinci zile la o doză de 20 mg apramicină/kg greutate corporală sau 40 mg apramicină/kg greutate corporală a fost eficace în reducerea mortalității. Vițeeii supraviețuitori din grupul de control netratat nu au luat în greutate în perioada de douăsprezece zile, în timp ce supraviețuitorii din grupurile tratate au înregistrat creșteri semnificative ale sporului mediu zilnic. Scorul clinic total al grupului tratat cu 40 mg apramicină/kg greutate corporală s-a îmbunătățit mai repede decât cel al grupului tratat cu 20 mg apramicină/kg greutate corporală care s-a îmbunătățit mai repede decât scorul grupului tratat cu 0 mg apramicină/kg greutate corporală. Toate bacteriile izolate de la animalele tratate și netratate au fost sensibile la 16 µg/ml apramicină sau mai puțin.

Administrarea pe cale orală a apramicinei la o doză de 20 mg/kg greutate corporală sau 40 mg/kg greutate corporală, timp cinci zile consecutive, s-a dovedit a fi eficace pentru tratamentul colibacilozei și salmonelozei la viței tineri în condiții de teren.

În ceea ce privește *Salmonella*, au fost efectuate o serie de douăzeci și șapte de noi experimente la viței, din care 15 terapeutice și 12 profilactice. Aceste studii au cuprins viței de unu până la trei zile care au fost infectați experimental cu *Salmonella* Dublin sau cu *Salmonella typhimurium*, cele mai frecvente serotipuri de *Salmonella* spp. întâlnite la speciile de bovine. Dozele de apramicină bază sau apramicină sulfat utilizate au fost de 0, 5, 5, 11, 22 și/sau 44 mg/kg greutate corporală/zi timp de 5 sau 10 zile consecutive. Criteriul principal folosit la evaluarea eficacității a fost mortalitatea. Rezultatele obținute din aceste studii au dovedit că, atât pentru tratamentul, cât și pentru prevenirea salmonelozei experimentale la viței, apramicina sulfat și apramicina bază sunt la fel de eficace. Tratamentul a dus la o relație doză/răspuns aproape liniară în procentul de supraviețuire pentru dozele de apramicină de până la 22 mg/kg greutate corporală. S-a demonstrat că dozele de 22 până la 44 mg apramicină pe kg greutate corporală administrate timp de 5-10 zile consecutive au dus la o terapie eficace împotriva salmonelozei experimentale la viței.

CVMP a considerat că utilizarea agenților antimicrobieni pentru *Salmonella* va crește presiunea selectivă și ar putea promova diseminarea rezistenței la antimicrobiene. Chiar și serotipurile adaptate la gazdă (cum este *Salmonella* Dublin) pot cauza boli la om (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³) astfel încât utilizarea agenților antimicrobieni la animalele de la care se obțin produse alimentare trebuie să ia în considerare rolul zoonotic al *Salmonella* și consecințele asupra sănătății publice (EFSA și ECDC, 2016⁴). Deși este recunoscut faptul că *Salmonella* Dublin este o cauză mai puțin frecventă de salmoneloză la om, infecția poate fi severă.

Cu toate acestea, publicațiile recente din literatura științifică de specialitate indică faptul că boala este prezentă la bovine în Europa, de exemplu în Irlanda (O'Leary, 2014⁵) și în Regatul Unit (Henderson și Mason, 2017⁶). Apramicina s-a dovedit eficace în tratamentul infecțiilor cu *Salmonella* la viței, la care utilizarea acesteia a redus mortalitatea și, prin urmare, poate fi justificată din motive de bunăstare a animalelor. În plus, utilizarea apramicinei a fost considerată preferabilă utilizării potențiale a unor agenți antimicrobieni de importanță mai critică, cum ar fi fluorochinolonele. Prin urmare, CVMP a considerat că se justifică păstrarea indicației pentru *Salmonella* Dublin pentru Girolan. În acest sens, s-a considerat necesar să se adauge următoarea frază la punctul 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) „Precauții speciale pentru utilizare la animale”: „*Atunci când se stabilește un diagnostic de Salmonella Dublin în fermă, trebuie avute în vedere măsuri de control, inclusiv monitorizarea continuă a stării bolii, vaccinarea, biosecuritatea și controale ale deplasărilor. Programele naționale de control trebuie respectate, dacă sunt disponibile.*”

Doza armonizată convenită pentru ambele indicații a fost de 40 000 UI apramicină pe kg greutate corporală (echivalentul a 72 mg medicament/kg greutate corporală), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

În ceea ce privește perioada de așteptare, din toate studiile prezentate privind reducerea reziduurilor, doar unul a fost considerat adecvat pentru a fi analizat din punct de vedere statistic. Doza, calea și frecvența administrării sunt cele propuse în informațiile referitoare la medicament. Din acest studiu a

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 Husbandry 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

fost stabilită o perioadă de așteptare de 28 de zile pentru carnea și organele de vițel, care este susținută de celelalte referințe furnizate.

Pui

Puii au fost autorizați în Irlanda, Italia, Țările de Jos, Portugalia, Spania și Regatul Unit. Indicația propusă a fost „Tratamentul colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* și de *Salmonella* non zoonotică (*Salmonella* Pullorum și *Salmonella* Gallinarum) sensibilă la apramicină”. În susținerea acestei indicații, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea in vitro și date clinice, inclusiv studii de teren.

În diferite programe europene de monitorizare, izolate de *E. coli* de la pui au fost sensibile la apramicină. CMI₉₀ a fost de 8 µg/ml sau mai mică. CVMP a luat notă de faptul că datele privind izolatele clinice din diferite țări europene au arătat că rata de rezistență a *E. coli* la apramicină este sub 10 %.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat douăsprezece studii de teren în sprijinul eficacității pentru indicația împotriva *E. coli*. Acestea au fost efectuate în Grecia, Italia și Iordania și au cuprins pui de carne de 27-29 de zile din ferme comerciale, infectați natural cu *E. coli*. În toate studiile, animalele au fost examinate pentru a confirma diagnosticul înainte de inițierea tratamentului. De câte ori a fost posibil s-au efectuat teste de sensibilitate și de serotipizare a izolatelor bacteriene. Rezultatele obținute au arătat diferențe semnificative statistic în privința mortalității între toate grupurile tratate cu apramicină și grupurile de control netratate. Relația doză/răspuns a fost observată în mod clar pentru rata mortalității.

În acest sens, trebuie remarcat că la pui colibaciloza este în esență o infecție sistemică, care implică o varietate de organe, iar calea principală de intrare este sistemul respirator. Deși calea respiratorie este considerată un mod semnificativ de intrare, este de așteptat ca agenții antimicrobieni să acționeze la locul infecției. În acest sens, trebuie să se țină seama de faptul că eficacitatea medicamentului a fost susținută de diverse studii, în care medicamentul de uz veterinar a fost administrat pentru tratament și nu pentru prevenție. În aceste studii, animalele au fost examinate pentru a confirma diagnosticul înainte de inițierea tratamentului, bacteriologic și cu leziuni în diferite organe; mortalitatea a scăzut în urma tratamentului, iar carcasele nu au prezentat semne de leziuni. În concluzie, documentația prezentată susține utilizarea terapeutică a Girolan pentru colibaciloză la pui.

În ceea ce privește indicația pentru *Salmonella*, au fost prezentate date recente indicând o bună sensibilitate la apramicină pentru *Salmonella* spp., însă singurele date specifice pentru *Salmonella* Gallinarum au fost din Nigeria (Agbaje *et al.*, 2010⁷) și Coreea (Kang *et al.*, 2010⁸), iar situația epidemiologică din Europa ar putea fi diferită. Nu au fost prezentate date pentru *Salmonella* Pullorum. Nu sunt disponibile date recente privind sensibilitatea izolatelor de *Salmonella* Gallinarum sau *Salmonella* Pullorum obținute din cazuri clinice în Europa, întrucât salmoneloza cauzată de aceste serotipuri nu a mai fost detectată în Europa din 2007.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un studiu de teren care a inclus pui infectați artificial cu *Salmonella* Pullorum. Obiectivele au fost evaluarea eficacității apramicinei sulfat, administrată în apa de băut timp de cinci zile consecutive, în doze de 75, 150 și 225 mg/litru ca tratament pentru aceste infecții. Din acest studiu se poate concluziona că infecțiile cu *Salmonella*

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](#)

Pullorum pot fi controlate cu apramicină. De asemenea, nu au fost prezentate date pentru *Salmonella* Gallinarum și, având în vedere acest lucru, nu a mai fost luată în considerare pentru această indicație.

Salmonella este unul dintre cele mai frecvente microorganisme care provoacă focare de zoonoze cu transmitere prin alimente și cazuri la om în Europa (EFSA și ECDC, 2016⁴). Programele europene de control pentru *Salmonella* la păsările de curte din Europa s-au concentrat pe *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow și *Salmonella* Infantis, ca fiind cele mai frecvente cinci serotipuri de salmonella în salmoneloza umană [Regulamentul (CE) nr. 2160/2003⁹]. În termeni familiari, aceste cinci serotipuri sunt cunoscute drept zoonotice în programele naționale de control stabilite pentru păsările de curte din Europa. Conform Regulamentului (CE) nr. 1177/2006¹⁰, nu se recomandă utilizarea agenților antimicrobieni ca parte a programelor naționale de control pentru *Salmonella* din cauza riscurilor pentru sănătatea publică asociate cu dezvoltarea, selecția și răspândirea rezistenței. Cu toate acestea, afecțiunea cauzată de *Salmonella* Pullorum este considerată o circumstanță excepțională care ar necesita tratarea (sau sacrificarea) efectivelor afectate clinic. Acest lucru este precizat în Regulamentul (CE) nr. 2160/2003⁹ și se bazează pe avizul EFSA (2004)¹¹.

Cu toate acestea, în același document al EFSA se precizează și următoarele:

- Orice utilizare a agenților antimicrobieni la păsările de curte mărește riscul apariției și răspândirii rezistenței la bacteriile zoonotice, cum ar fi *Salmonella* spp.
- În general, din punct de vedere al siguranței alimentare/sănătății publice, nu există suficiente motive pentru utilizarea agenților antimicrobieni pentru a controla *Salmonella* spp. la păsările de curte. Orice utilizare în circumstanțe excepționale din motive de sănătate animală și de bunăstare a animalelor trebuie să recunoască consecințele asupra sănătății publice.
- Utilizarea agenților antimicrobieni nu este niciodată absolut eficace pentru controlul *Salmonella* spp. deoarece nu se pot elimina toate organismele dintr-un efectiv infectat.
- Dacă se utilizează agenți antimicrobieni la efectivele de reproducere sau la descendenții lor imediați, există riscul ca bacteriile rezistente care sunt selectate să fie diseminate în mai multe efective prin contaminarea ouălor destinate incubăției și a mediului incubatorului.
- Nu s-au identificat avantaje specifice pentru utilizarea agenților antimicrobieni în cazul efectivelor de carne. Tratamentul antimicrobian al păsărilor de carne mărește riscul de contaminare a carcaselor cu *Salmonella* spp. și *Campylobacter* spp. rezistente, precum și cu bacterii comensale rezistente, care pot transfera gene de rezistență și la alte bacterii.
- În cazul în care rezistența la antimicrobiene este deja prezentă, se dezvoltă sau este dobândită, utilizarea agenților antimicrobieni pentru tratamentul efectivelor infectate clinic, pentru prevenirea infecției cu *Salmonella* sau pentru tratamentul efectivelor infectate fără semne clinice va spori selecția și răspândirea tulpinilor bacteriene rezistente în întreaga piramidă de producție.

În plus, la articolul 46 din Regulamentul (UE) nr. 2016/429 („Legea privind sănătatea animală”)¹², care stabilește normele de prevenire și control al bolilor animale transmisibile la animale sau la om, se

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

precizează că statele membre pot adopta măsuri privind utilizarea medicamentelor de uz veterinar în cazul bolilor listate pentru a asigura cât mai eficient prevenirea și controlul bolilor respective, cu condiția ca măsurile în cauză să fie adecvate sau necesare. Măsurile menționate pot include, de exemplu, interdicțiile și restricțiile de utilizare a medicamentelor de uz veterinar. *Salmonella* zoonotică figurează în acest Regulament. În plus, în acest sens, Comisia Europeană adoptă acte delegate, în conformitate cu articolul 264, cu privire la modificările listei menționate. O boală este inclusă pe listă dacă a fost evaluată în conformitate cu articolul 7. În acest sens, într-un aviz recent al EFSA (iunie 2017)¹³ infecția cu *Salmonella* la păsările de curte (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* și *Salmonella arizonae*) a fost evaluată în conformitate cu criteriile din Legea privind sănătatea animală. Conform evaluării efectuate, *Salmonella* poate fi considerată eligibilă pentru a fi inclusă în lista de intervenție a Uniunii, astfel cum se prevede la articolul 5 alineatul (3) din Legea privind sănătatea animală. Principalele specii de animale care urmează să fie incluse în listă sunt toate speciile de păsări de curte și speciile sălbatice, în principal din ordinele Anseriformes și Galliformes. Raportul precizează că, în țările dezvoltate, agenții antimicrobieni sunt rareori utilizați la efectivele comerciale pentru a trata *Salmonella Pullorum* și *Salmonella Gallinarum*, întrucât aceștia nu elimină infecția din efective și se folosesc alte măsuri de control, cum ar fi nivelul ridicat de biosecuritate, restricțiile de mișcare și depopularea.

Prin urmare, CVMP a concluzionat că indicația pentru tratamentul *Salmonella* la păsările de curte nu poate fi justificată și trebuie eliminată din informațiile referitoare la medicament pentru Girolan.

În ceea ce privește perioadele de așteptare pentru carnea și organele de pui, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un număr de studii privind depleția reziduurilor. Toate studiile au fost efectuate cu doza maximă propusă în informațiile referitoare la medicament. Având în vedere informațiile disponibile, perioada de așteptare propusă de zero zile pentru carnea și organele de pui a fost considerată acceptabilă.

Iepuri

Iepurii au fost autorizați anterior în Franța, Italia și Spania. În susținerea indicației propuse, „Tratamentul și metafilaxia enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină”, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro* și date clinice, inclusiv studii de teren.

Datele limitate privind CMI au indicat o CMI₉₀ pentru apramicină de 3,5 µg/ml pentru izolatele de *E. coli* provenind de la iepuri și o proporție de tulpini rezistente < 20%.

A fost prezentat un studiu clinic pivot de teren, efectuat recent. Studiul a fost realizat în conformitate cu principiile bunelor practici clinice. În acest studiu orb, randomizat, Girolan administrat la 20 000 UI apramicină pe kg greutate corporală (echivalentul a 36 mg medicament/kg greutate corporală), zilnic, timp de 5 zile consecutive, a fost comparat cu un medicament de referință care conține colistină la o doză de 100 000 UI colistină/kg greutate corporală/zi ca grup de control. Prezența *E. coli* a fost demonstrată prin rezultatele bacteriologice sau clinice anterioare și a fost confirmată în probe prelevate de la iepuri sacrificați sau găsiți morți după includere. Perioada de tratament a fost inițiată la două săptămâni după înțărare, când semnele de colibaciloză au fost clar stabilite. După începerea tratamentului, mortalitatea cumulativă a crescut în mod similar, fără rezultate inferioare în grupul tratat cu apramicină față de grupul tratat cu colistină. Prin urmare, CVMP a concluzionat că indicația propusă este justificată.

serotypes of animal health relevance (*S. Pullorum*, *S. Gallinarum* and *S. arizonae*). EFSA Journal 2017;15(8):4954, 50 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4954>

¹³ EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), 2017. Scientific Opinion on the assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): *Salmonella* infection in poultry with serotypes of animal health relevance (*S. Pullorum*, *S. Gallinarum* and *S. arizonae*). EFSA Journal 2017;15(8):4954, 50 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4954>

În ceea ce privește perioada de așteptare, datele privind depleția reziduurilor au arătat că apramicina nu este, în general, bine absorbită din intestin după administrarea orală la doza propusă în informațiile referitoare la medicament. Prin urmare, perioada de așteptare propusă de zero zile pentru carnea și organele de iepure a fost considerată acceptabilă.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Această evaluare a raportului beneficiu-risc se efectuează în contextul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE care, în prezenta procedură, are ca scop armonizarea în cadrul UE a condițiilor de autorizare pentru medicamentul de uz veterinar Girolan. Sesizarea duce la armonizarea completă a informațiilor referitoare la medicament. Această evaluare pune accentul pe aspecte privind armonizarea, care pot modifica raportul beneficiu-risc.

Girolan este o pulbere pentru utilizare în apa de băut/lapte care conține apramicină sulfat ca substanță activă. Apramicina este un antibiotic aminociclitol cu spectru larg produs de o tulpină de *Streptomyces tenebrarius*. Apramicina este bactericidă în concentrații minime inhibitorii și este eficace atât împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive, cât și împotriva unor tulpini de *Mycoplasma*.

Evaluarea beneficiilor

Pe baza datelor prezentate, pot fi susținute următoarele indicații pentru Girolan și denumirile asociate:

Porci (purcei înțărcați):

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Viței prerumegători:

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* și a focarelor clinice cauzate de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotipul Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibile la apramicină.

Pui:

Tratamentul colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Iepuri:

Tratamentul și metafilaxia enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Porci (purcei înțărcați)

În susținerea indicației pentru tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *E. coli*, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro* și date clinice, inclusiv studii de teren.

S-a demonstrat că CMI₉₀ în cazul izolatelor europene de *E. coli* pentru apramicină este de 16 µg/ml cu un prag epidemiologic ≥ 32 µg/ml. Datele prezentate au indicat, de asemenea, că rezistența la apramicină este în creștere la izolatele de *E. coli* de origine porcină, astfel încât sintagma „sensibilă la apramicină” a fost adăugată la indicație.

Datele clinice prezentate au demonstrat că Girolan a fost eficace în tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *E. coli* atunci când a fost administrat la 12 500 UI apramicină pe kg greutate corporală (echivalentul a 22,5 mg medicament/kg greutate corporală), zilnic, timp de 7 zile consecutive.

Viței prerumegători

În susținerea indicației pentru tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *E. coli* și a focarelor clinice cauzate de *Salmonella* Dublin, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro* și date clinice, inclusiv studii de teren.

S-a demonstrat că CMI₉₀ în cazul izolatelor europene de *E. coli* pentru apramicină este de 16 µg/ml cu un prag epidemiologic ≥ 32 µg/ml. Datele prezentate au indicat, de asemenea, că rezistența la apramicină nu este foarte frecventă la izolatele de *E. coli* de origine bovină. S-a considerat că tulpinile de *Salmonella* au fost, în general, sensibile la apramicină (CMI ≤ 16 µg/ml) și s-a demonstrat că mai puțin de 5% din tulpinile de *Salmonella* Dublin sunt rezistente la apramicină.

Datele clinice prezentate au demonstrat că Girolan a fost eficace în tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *E. coli* și a focarelor clinice cauzate de *Salmonella* Dublin când a fost administrat la 40 000 UI apramicină pe kg greutate corporală (echivalentul a 72 mg de medicament/kg greutate corporală), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Pui

În susținerea indicației pentru tratamentul colibacilozei, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro* și date clinice, inclusiv studii de teren.

S-a demonstrat că CMI₉₀ în cazul izolatelor europene de *E. coli* pentru apramicină este de 8 µg/ml sau mai mică, iar rata de rezistență a *E. coli* provenind de la pui la apramicină a fost sub 10%.

Datele clinice prezentate au demonstrat că Girolan a fost eficace în tratamentul colibacilozei atunci când a fost administrat la 80 000 UI apramicină pe kg greutate corporală (echivalentul a 144 mg medicament/kg greutate corporală), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

În ceea ce privește utilizarea Girolan împotriva *Salmonella*, s-a considerat că, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1177/2006¹⁰, agenții antimicrobieni nu trebuie utilizați pentru controlul și tratamentul *Salmonella* la păsările de curte, cu excepția unor circumstanțe excepționale. În plus, Regulamentul (UE) nr. 2016/429 („Legea privind sănătatea animală”)¹² precizează că statele membre pot adopta măsuri privind utilizarea medicamentelor de uz veterinar în cazul bolilor listate pentru a asigura cât mai eficient cu putință prevenirea și controlul bolilor respective. În plus, Comisia Europeană adoptă acte delegate cu privire la modificările listei menționate. O boală este inclusă pe listă dacă a fost evaluată în conformitate cu articolul 7. În acest sens, într-un aviz științific al EFSA (2017)¹³, infecția cu *Salmonella* la păsările de curte (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum și *Salmonella* arizonae) a fost evaluată în conformitate cu criteriile din Legea privind sănătatea animală. Conform evaluării efectuate, *Salmonella* poate fi considerată eligibilă pentru a fi inclusă în lista de intervenție a Uniunii, astfel cum se prevede la articolul 5 alineatul (3) din Legea privind sănătatea animală. Principalele specii de animale care urmează să fie incluse în listă sunt toate speciile de păsări de curte și speciile sălbatice, în principal din ordinele Anseriformes și Galliformes. Raportul precizează că, în țările dezvoltate, agenții antimicrobieni sunt rareori utilizați la efectivele comerciale pentru a trata *Salmonella* Pullorum și *Salmonella* Gallinarum, întrucât aceștia nu elimină infecția din efective și se folosesc alte măsuri de control, cum ar fi nivelul ridicat de biosecuritate, restricțiile de mișcare și depopularea. Prin urmare, această indicație a fost eliminată.

Iepuri

În susținerea indicației pentru tratamentul și metafilaxia enteritei bacteriene cauzate de *E. coli*, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro* și date clinice, inclusiv studii de teren.

Datele limitate privind CMI au indicat o CMI₉₀ pentru apramicină de 3,5 µg/ml pentru izolatele de *E. coli* provenind de la iepuri și o proporție de tulpini rezistente $< 20\%$.

Datele clinice prezentate au demonstrat că Girolan a fost eficace în tratamentul și metafilaxia enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* atunci când a fost administrată la 20 000 UI apramicină pe kg greutate corporală (echivalentul a 36 mg medicament/kg greutate corporală), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Evaluarea riscurilor

În ceea ce privește calitatea, a fost stabilită o potență a țintei de 552 000 UI/g de apramicină sulfat pentru medicament, pe baza datelor istorice furnizate privind lotul. Toate trimerile la „g de activitate apramicină” sau la dispozitive de măsurare au fost eliminate din informațiile referitoare la medicament. În plus, perioada de valabilitate a fost redusă la 18 luni.

Întrucât regimurile de dozare recomandate de CVMP nu au fost mărite, iar indicațiile nu au fost extinse față de cele aprobate în majoritatea rezumatelor caracteristicilor produsului, evaluarea siguranței animalului țintă și a siguranței utilizatorului nu prezintă aspecte noi. Atenționările și precauțiile armonizate propuse în informațiile referitoare la medicament au fost considerate corespunzătoare pentru garantarea siguranței utilizatorilor medicamentului.

Au fost puse la dispoziție mai multe studii privind depleția reziduurilor la diferite specii țintă, care au variat în ceea ce privește fiabilitatea datelor, proiectarea și raportarea studiilor și, ulterior, rezultatele acestora. Armonizarea perioadelor de așteptare s-a bazat pe studiile cele mai bine realizate și cele mai sigure.

Posibilitatea unui risc pentru mediu nu a fost analizată în cadrul acestei sesizări. Întrucât regimurile de dozare și indicațiile nu au fost însă extinse, nu se produce o creștere a expunerii mediului la substanța activă.

Riscurile asociate cu utilizarea Girolan sunt cele atribuite în general agenților antimicrobieni care se utilizează la animalele de la care se obțin produse alimentare, adică dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene la bacteriile țintă, diseminarea bacteriilor rezistente/a factorilor de rezistență etc.

Deși aceste riscuri nu au fost evaluate în condiții lipsite de ambiguitate, există posibilitatea impactului asupra sănătății oamenilor prin rezistență încrucișată la gentamicină și la alte substanțe din clasa aminoglicozidelor. Bacteriile prezente în organismul uman și în cel animal au în comun aceiași determinanți ai rezistenței. Rezistența poate să reprezinte un motiv de îngrijorare direct, atunci când afectează agenții patogeni zoonotici, cum ar fi *Campylobacter* și *Enterococcus*, sau poate să fie transferată pe orizontală, la agenții patogeni umani, prin elemente genetice mobile. OMS (2017)¹⁴ precizează că aminoglicozidele au o importanță critică în tratamentul anumitor infecții zoonotice la om (cum ar fi infecțiile cu *Enterococcus*).

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Riscul potențial de dezvoltare a rezistenței, care ar putea avea un impact negativ asupra eficacității medicamentului și asupra sănătății animalelor și a oamenilor în general, se limitează prin:

- restricționarea indicațiilor la cele care sunt susținute în mod corespunzător prin date privind eficacitatea;
- versiunea armonizată a informațiilor referitoare la medicament pentru Girolan conține informațiile necesare pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a medicamentului.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Girolan și denumirea asociată Apralan s-a dovedit eficientă în indicațiile pentru porci (purceii înțărcați), viței pre-rumegători, pui (pui de carne) și iepuri enumerate mai sus.

S-a considerat că riscurile pentru utilizatori sunt mici și că în informațiile referitoare la medicament sunt incluse informații corespunzătoare pentru a garanta siguranța utilizatorului.

Au fost stabilite perioade de așteptare satisfăcătoare pentru a garanta siguranța consumatorului.

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

În urma analizei motivelor sesizării și a datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicament rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la medicament.

4. Procedura de reexaminare

În urma avizului CVMP din 5 octombrie 2017 privind această procedură de sesizare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au solicitat reexaminarea avizului CVMP.

Motivele detaliate pentru reexaminare ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață au fost prezentate la 18 decembrie 2017.

Scopul reexaminării a fost perioada de valabilitate a medicamentului înainte de prima deschidere, care a fost redusă de la 3 ani la 18 luni. În motivele detaliate pentru reexaminare, deținătorul autorizației de punere pe piață a solicitat o perioadă de valabilitate de 24 de luni, pe baza datelor privind stabilitatea prezentate în timpul sesizării.

Au fost prezentate date pentru 36 de luni pentru 3 loturi de produse finite ambalate în recipiente finale (flacoane, pungi și două plicuri de dimensiuni diferite). Astfel, datele furnizate cuprind un număr suficient de loturi în fiecare dintre tipurile de recipiente pentru întreaga durată a perioadei de valabilitate propuse. Momentele de testare pentru aceste loturi nu sunt toate în conformitate cu ghidurile actuale dar, în toate cazurile, datele sunt furnizate pentru ultimele 5 momente pe parcursul studiului de stabilitate și, prin urmare, este posibilă determinarea tendinței datelor. Rezultatele analizei sunt prezentate ca procent dintr-o valoare țintă de 552 000 UI/g. Rezultatele demonstrează că produsul finit este stabil timp de 36 de luni fără modificări semnificative ale conținutului de substanță activă. Acest lucru este susținut și de analiza statistică prezentată de deținătorul autorizației de punere pe piață, care demonstrează că nu există nicio modificare a analizei în timp. Cu toate acestea, nu sunt prevăzute condiții de depozitare pentru aceste studii de stabilitate și, prin urmare, nu este clar dacă au fost efectuate la 25 °C/60% umiditate relativă în conformitate cu cerințele din „Ghidul privind testarea stabilității substanțelor active existente și a produselor finite aferente (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)”¹⁵. La punctul 6.4 din RCP-ul convenit pentru medicament se precizează că nu sunt necesare precauții specifice de depozitare pentru medicament. Absența precauțiilor privind depozitarea pentru medicament se bazează pe date istorice și a fost deja aprobată în fiecare stat membru înaintea sesizării. În timpul procedurii de sesizare nu au fost prezentate furnizate date culese accelerat. Deși nu este clar dacă datele privind stabilitatea au fost sau nu generate în condiții controlate, având în vedere lipsa unei modificări semnificative a conținutului de substanță activă și faptul că medicamentul a avut în trecut o perioadă de valabilitate de 3 ani, datele sunt considerate adecvate pentru a sprijini o perioadă de valabilitate de 2 ani pentru produsul finit astfel cum a fost propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

Concluziile generale ale CVMP după reexaminare

După analizarea informațiilor relevante prezentate în timpul procedurii de evaluare inițială și a motivelor detaliate de reexaminare prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, comitetul a concluzionat că avizul anterior al CVMP trebuie revizuit după cum urmează:

RCP punctul 6.3

Perioada de valabilitate a medicamentului de uz veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.
Perioada de valabilitate după diluare în apă de băut/înlocuitor de lapte conform indicațiilor: 24 de ore.

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

Pentru forme de prezentare în doză unică (plicuri):

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: a se utiliza imediat.

Pentru forme de prezentare în doze multiple (flacon și pungă):

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 de zile.

Motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- CVMP a considerat că obiectul sesizării a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Girolan și denumirea sa asociată Apralan, conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

(Denumirea atribuită a produsului medicinal veterinar)

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte pentru porci, viței, pui de găină și iepuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g conține:

Substanță activă:

Apramicină552 000 UI* (sub formă de apramicină sulfat)

* UI – unități internaționale

Excipienți:

Nu există.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte.

Pulbere granulară, de culoare brun deschis până la brun mediu.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Porci (purcei înțărcați), viței prurumegători, pui de găină (pui de carne) și iepuri.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Porci (purcei înțărcați):

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Viței prurumegători:

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină și a focarelor clinice cauzate de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* varianta serologică Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibilă la apramicină. Tratamentul trebuie să fie bazat pe confirmarea anterioară a variantelor serologice de *Salmonella* implicate sau cel puțin pe disponibilitatea datelor epidemiologice care confirmă prezența acestei variante serologice.

Pui de găină:

Tratamentul colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Iepuri:

Tratamentul și metafilaxia enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la apramicină.

Nu se utilizează la viței cu rumen funcțional.

Nu se utilizează la animalele care suferă de afecțiuni renale.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Nu există.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie bazată pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animale. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să fie bazată pe informații epidemiologice locale (de la nivel regional sau de la nivelul fermei) cu privire la sensibilitatea bacteriilor țintă.

Atunci când se stabilește diagnosticul de *Salmonella* Dublin la fermă, trebuie luate în considerare măsuri de control, inclusiv monitorizarea continuă a stării bolii, vaccinarea, securitatea biologică și controlul deplasărilor. Programele de control naționale trebuie respectate, dacă sunt disponibile.

Utilizarea produsului prin deviere de la instrucțiunile date în Rezumatul caracteristicilor produsului poate crește prevalența bacteriilor rezistente la apramicină, și poate scădea eficacitatea tratamentului cu aminoglicozide din cauza potențialului de rezistență încrucișată.

În cazul utilizării produsului medicinal veterinar trebuie luate în considerare politicile antimicrobiene oficiale de la nivel național și regional.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la apramicină sau la orice altă aminoglicozidă trebuie să evite contactul cu produsul.

Acest produs poate cauza iritații sau sensibilizare după contactul cu pielea sau cu ochii sau după inhalare. Evitați contactul cu ochii, pielea și mucoasele, precum și inhalarea prafului în timpul preparării apei/laptelui medicamentat(e).

La manipularea produsului trebuie purtat echipament de protecție personal constând în mănuși, mască, ochelari de protecție și îmbrăcăminte de protecție.

Spălați mâinile după utilizare.

În caz de contact cu ochii, spălați zona afectată cu apă din abundență. În caz de contact cu pielea, spălați bine cu apă și săpun. Dacă iritația persistă, solicitați sfatul medicului.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

În caz de debut după expunere al unor simptome cum este erupția cutanată, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta. Umflarea feței, a buzelor și a ochilor sau dificultățile de respirație sunt simptome mai grave și necesită asistență medicală imediată.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Nu se cunosc.

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Porci:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației la scroafe. Se va utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Bovine:

Nu este recomandată utilizarea în perioada de gestație și lactație.

Iepuri:

Dozele orale de apramicină administrate din ziua a 6-a până în ziua a 18-a de gestație (inclusiv doze mai mici decât doza terapeutică) au demonstrat existența efectelor fetotoxice. Nu se utilizează în perioada de gestație.

Pui de găină:

Nu se utilizează la găini în perioada de ouat și în interval de 4 săptămâni înainte de începerea perioadei de ouat.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Aminoglicozidele pot avea o influență negativă asupra funcției renale. Prin urmare, administrarea aminoglicozidelor la animalele care suferă de insuficiență renală sau în asociere cu substanțe care afectează și ele funcția renală poate prezenta un risc de intoxicare.

Aminoglicozidele pot cauza blocaj neuromuscular. Prin urmare, se recomandă ca acest efect să fie luat în considerare atunci când sunt anesteziate animalele tratate.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Calea de administrare:

Pentru administrare în apa potabilă. Sistemele de adăpare trebuie să fie curate și lipsite de rugină, pentru a evita reducerea activității.

În cazul vițelilor, medicamentul poate fi administrat în lapte sau înlocuitor de lapte.

Cantități de administrat:

Porci:

Administrați apramicină sulfat 12 500 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 22,5 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 7 zile consecutive.

Viței:

Administrați apramicină sulfat 40 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 72 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Pui de găină:

Administrați apramicină sulfat 80 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 144 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Iepuri:

Administrați apramicină sulfat 20 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 36 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Aportul de apă medicamentată depinde de starea clinică a animalelor. Pentru a obține doza corectă, concentrația produsului medicinal veterinar trebuie să fie ajustată corespunzător.

Greutatea animalelor trebuie determinată cât mai exact posibil, pentru a evita subdozarea.

Apa medicamentată trebuie să fie unica sursă de adăpare. Apa medicamentată trebuie schimbată o dată la 24 de ore. Soluțiile în lapte și înlocuitor de lapte reconstituit trebuie să fie preparate imediat înainte de utilizare.

Animalelor cu afecțiuni clinice acute sau severe, care nu pot bea, trebuie să li se administreze tratament parenteral adecvat.

Cantitatea de produs (mg) care va fi încorporată în 1 l de apă sau lapte trebuie determinată în conformitate cu următoarea formulă:

$$\frac{\text{Doză (mg produs pe kg corp pe zi)}}{\text{Aportul mediu de apă zilnic (l/animal)}} \times \frac{\text{greutatea corporală medie (kg) a animalelor care vor fi tratate}}{1} = \text{mg produs pe litru de apă potabilă/lapte}$$

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Porci: La porci a fost administrat în apa potabilă până la nouă ori nivelul recomandat pentru utilizare, timp de 28 de zile, fără nicio reacție adversă.

Viței: La viței a fost administrată apramicină în înlocuitor de lapte, zilnic, timp de cinci zile, în doze de până la 120 mg/kg corp. Nu au existat efecte toxice.

Pui de găină:

Nu a existat mortalitate atunci când la puii de găină a fost administrată o doză unică orală de 1 000 mg/kg corp. La puii de găină a fost administrat în apa potabilă până la 5 ori nivelul recomandat, timp de 15 zile, fără nicio reacție adversă.

Posibilele intoxicații pot fi recunoscute după următoarele simptome: fecale moi, diaree, vărsături (scădere ponderală, anorexie și simptome similare), insuficiență renală și efecte asupra sistemului nervos central (activitate redusă, pierderea reflexelor, convulsii etc.).

A nu se depăși doza recomandată.

4.11 Timp de așteptare

Porci:

Carne și organe: zero zile.

Viței:

Carne și organe: 28 de zile.

Pui de găină:

Carne și organe: zero zile.

Nu se utilizează la păsările care produc ouă sau care vor produce ouă pentru consum uman. Nu se utilizează în interval de 4 săptămâni de la începutul perioadei de ouat.

Iepuri:

Carne și organe: zero zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecțioase intestinale, antibiotice.

Codul veterinar ATC: QA07AA92.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Apramicina este un antibiotic aminoglicozidic bactericid cu spectru larg, a cărui acțiune rezultă din legarea la unitatea ribozomală 30S, care previne sinteza proteică și perturbă permeabilitatea membranei bacteriene. Apramicina este eficace împotriva bacteriilor Gram-negative (*Salmonella* și *Escherichia coli*).

Mecanisme de rezistență:

Diverse enzime aminoglicozid-3-N-acetiltransferaze (AAC-3) au fost asociate cu rezistența la apramicină. Aceste enzime conferă rezistențe încrucișate diferite împotriva altor aminoglicozide. Unele tulpini de *Salmonella* Typhimurium DT104, în plus față de rezistența la betalactami, streptomicină, tetraciline și sulfonamide, au o plasmidă conjugativă de rezistență împotriva apramicinei. Rezistența la apramicină poate fi influențată de co-selecție (rezistența la apramicină a fost descrisă ca fiind localizată în același element genetic mobil ca al altor determinante ale rezistenței la *Enterobacteriaceae*) și de rezistența încrucișată (de exemplu, la gentamicină).

Rezistența dezvoltată prin rezistență cromozomială este minimă la majoritatea aminoglicozidelor.

5.2 Particularități farmacocinetice

Se intenționează ca administrarea orală a apramicinei să prezinte activitate antimicrobiană la nivel intestinal; apramicina are un nivel redus de absorbție, însă acesta poate fi crescut la animalele de vârstă mică și la animalele cu perturbări ale barierei intestinale.

Absorbție:

Absorbția poate fi mare la animalele nou-născute, dar scade rapid în primele săptămâni de viață.

Viței. Concentrațiile serice ajung la valoarea maximă după aproximativ 6 ore, cu o valoare de 2,4 µg/ml după administrarea orală a 40 mg apramicină/kg corp.

Distribuție, metabolizare și excreție:

Apramicina este excretată în principal prin fecale, în formă activă, și doar o cantitate mică este excretată în urină.

Porci. Apramicina este metabolizată în foarte mică măsură în organismul animalului.

După administrarea de apramicină C^{14} la porci cu greutatea de 10 kg, aproximativ 83% a fost recuperată din fecale și 4% din urină, sub formă de apramicină C^{14} .

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu există.

6.2 Incompatibilități majore:

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.

Perioada de valabilitate după diluare în apa potabilă/înlocuitor de lapte conform indicațiilor: 24 de ore.

Pentru formulările în doză unică (plicuri):

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: a se utiliza imediat.

Pentru prezentări multidoză (flacon și pungă):

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Plic din 4 straturi de polietilentereftalat (PET)/polietilenă/fole de aluminiu/ionomer Surlyn, sigilat prin termosudare la presiune. Fiecare plic conține apramicină sulfat 1×10^6 UI, produsul având greutatea de 1,8 g. Plicurile sunt ambalate în cutii de carton cu 50 de plicuri.

Plic din 4 straturi de polietilentereftalat (PET)/polietilenă/folie de aluminiu/ionomer Surlyn, sigilat prin termosudare la presiune. Fiecare plic conține apramicină sulfat 2×10^6 UI, produsul având greutatea de 3,6 g. Plicurile sunt ambalate în cutii de carton cu 50 de plicuri.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate, cu capac cu filet din polipropilenă. Fiecare plic conține apramicină sulfat 50×10^6 UI, produsul având greutatea de 91 g.

Pungă din hârtie laminată, cu fund plat, închisă cu elemente sigilante prin termosudare la presiune. Fiecare pungă conține apramicină sulfat $1\,000 \times 10^6$ UI, produsul având greutatea de 1 812 g.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa pe plan național.

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa pe plan național.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

A se completa pe plan național.

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

A se completa pe plan național.

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

A se completa pe plan național.

ANEXA III
ETCHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie de carton (plic)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

<Denumirea atribuită>

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte pentru porci, viței, pui de găină și iepuri

Apramicină (sulfat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

1 g conține apramicină 552 000 UI (sub formă de apramicină sulfat)

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

50 de plicuri

5. SPECII ȚINTĂ

Porci, viței, pui de găină și iepuri.

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Citiți prospectul înainte de utilizare.

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:

Porci:

Carne și organe: zero zile.

Viței:

Carne și organe: 28 de zile.

Pui de găină:

Carne și organe: zero zile.

Nu se utilizează la păsările care produc ouă sau care vor produce ouă pentru consum uman. Nu se utilizează în interval de 4 săptămâni de la începutul perioadei de ouat.

Iepuri:

Carne și organe: zero zile.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

După diluare, se utilizează în timp de 24 de ore.

După deschidere, a se utiliza imediat.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa pe plan național.

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa pe plan național.

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

Plic

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea atribuită>

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte pentru porci, viței, pui de găină și iepuri

Apramicină (sulfat)

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

1 g conține apramicină 552 000 UI (sub formă de apramicină sulfat)

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

1 x 10⁶ UI

2 x 10⁶ UI

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

5. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:

Porci:

Carne și organe: zero zile.

Viței:

Carne și organe: 28 de zile.

Pui de găină:

Carne și organe: zero zile.

Nu se utilizează la păsările care produc ouă sau care vor produce ouă pentru consum uman. Nu se utilizează în interval de 4 săptămâni de la începutul perioadei de ouat.

Iepuri:

Carne și organe: zero zile.

6. NUMĂRUL SERIEI

Lot

7. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

După diluare, se utilizează în timp de 24 de ore.

După deschidere, a se utiliza umediat.

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECT

**INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR – ETICHETĂ
COMBINATĂ ȘI PROSPECT**

Flacon (prospect) și pungă (etichetă)

**1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU
ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE**

Deținătorul autorizației de comercializare: *A se completa pe plan național.*

Producător responsabil pentru eliberarea seriei: *A se completa pe plan național.*

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea atribuită>

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte pentru porci, viței, pui de găină și iepuri
Apramicină (sulfat)

**3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE
(INGREDIENTI)**

1 g conține apramicină 552 000 UI (sub formă de apramicină sulfat)
Pulbere granulară, de culoare brun deschis până la brun mediu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte

5. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

50 x 10⁶ UI (flacon)
1 000 x 10⁶ UI (pungă)

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Porci (purcei înțărcați):

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Viței prerumegători:

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină și a focarelor clinice cauzate de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* varianta serologică Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibilă la apramicină. Tratamentul trebuie să fie bazat pe confirmarea anterioară a variantelor serologice de *Salmonella* implicate sau cel puțin pe disponibilitatea datelor epidemiologice care confirmă prezența acestei variante serologice.

Pui de găină:

Tratamentul colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Iepuri:

Tratamentul și metafilaxia enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

7. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la apramicină.

Nu se utilizează la viței cu rumen funcțional.

Nu se utilizează la animalele care suferă de afecțiuni renale.

8. REACȚII ADVERSE

Nu se cunosc.

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

9. SPECII ȚINTĂ

Porci (purcei înțărcați), viței prerumegători, pui de găină (pui de carne) și iepuri.

10. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calea de administrare:

Pentru administrare în apa potabilă. Sistemele de adăpare trebuie să fie curate și lipsite de rugină, pentru a evita reducerea activității.

În cazul vițelilor, medicamentul poate fi administrat în lapte sau înlocuitor de lapte.

Cantități de administrat:

Porci:

Administrați apramicină sulfat 12 500 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 22,5 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 7 zile consecutive.

Viței:

Administrați apramicină sulfat 40 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 72 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Pui de găină:

Administrați apramicină sulfat 80 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 144 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Iepuri:

Administrați apramicină sulfat 20 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 36 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

11. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Aportul de apă medicamentată depinde de starea clinică a animalelor. Pentru a obține doza corectă, concentrația produsului medicinal veterinar trebuie să fie ajustată corespunzător.

Greutatea animalelor trebuie determinată cât mai exact posibil, pentru a evita subdozarea.

Apa medicamentată trebuie să fie unica sursă de adăpare. Apa medicamentată trebuie schimbată o dată la 24 de ore. Soluțiile în lapte și înlocuitor de lapte reconstituit trebuie să fie preparate imediat înainte de utilizare.

Animalelor cu afecțiuni clinice acute sau severe, care nu pot bea, trebuie să li se administreze tratament parenteral adecvat.

Cantitatea de produs (mg) care va fi încorporată în 1 l de apă sau lapte trebuie determinată în conformitate cu următoarea formulă:

$$\frac{\text{Doză (mg produs pe kg corp pe zi)} \times \text{greutatea corporală medie (kg) a animalelor care vor fi tratate}}{\text{Aportul mediu de apă zilnic (l/animal)}} = \text{mg produs pe litru de apă potabilă/lapte}$$

12. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:

Porci:

Carne și organe: zero zile.

Viței:

Carne și organe: 28 de zile.

Pui de găină:

Carne și organe: zero zile.

Nu se utilizează la păsările care produc ouă sau care vor produce ouă pentru consum uman. Nu se utilizează în interval de 4 săptămâni de la începutul perioadei de ouat.

Iepuri:

Carne și organe: zero zile.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe cutie după EXP. Data expirării se referă la ultima zi din acea lună.

14. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie bazată pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animale. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să fie bazată pe informații epidemiologice locale (de la nivel regional sau de la nivelul fermei) cu privire la sensibilitatea bacteriilor țintă.

Atunci când se stabilește diagnosticul de *Salmonella* Dublin la fermă, trebuie luate în considerare măsuri de control, inclusiv monitorizarea continuă a stării bolii, vaccinarea, securitatea biologică și controlul deplasărilor. Programele de control naționale trebuie respectate, dacă sunt disponibile.

Utilizarea produsului prin deviere de la instrucțiunile date în Rezumatul caracteristicilor produsului poate crește prevalența bacteriilor rezistente la apramicină, și poate scădea eficacitatea tratamentului cu aminoglicozide din cauza potențialului de rezistență încrucișată.

În cazul utilizării produsului medicinal veterinar trebuie luate în considerare politicile antimicrobiene oficiale de la nivel național și regional.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la apramicină sau la orice altă aminoglicozidă trebuie să evite contactul cu produsul.

Acest produs poate cauza iritații sau sensibilizare după contactul cu pielea sau cu ochii sau după inhalare. Evitați contactul cu ochii, pielea și mucoasele, precum și inhalarea prafului în timpul preparării apei/laptelui medicamentat(e).

La manipularea produsului trebuie purtat echipament de protecție personal constând în mănuși, mască, ochelari de protecție și îmbrăcăminte de protecție.

Spălați mâinile după utilizare.

În caz de contact cu ochii, spălați zona afectată cu apă din abundență. În caz de contact cu pielea, spălați bine cu apă și săpun. Dacă iritația persistă, solicitați sfatul medicului.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

În caz de debut după expunere al unor simptome cum este erupția cutanată, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta. Umflarea feței, a buzelor și a ochilor sau dificultățile de respirație sunt simptome mai grave și necesită asistență medicală imediată.

Gestație și lactație:

Porci:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației la scroafe. Se va utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Bovine:

Nu este recomandată utilizarea în perioada de gestație și lactație.

Iepuri:

Dozele orale de apramicină administrate din ziua a 6-a până în ziua a 18-a de gestație (inclusiv doze mai mici decât doza terapeutică) au demonstrat existența efectelor fetotoxice. Nu se utilizează în perioada de gestație.

Perioada de ouat:

Pui de găină:

Nu se utilizează la găini în perioada de ouat și în interval de 4 săptămâni înainte de începerea perioadei de ouat.

Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Aminoglicozidele pot avea o influență negativă asupra funcției renale. Prin urmare, administrarea aminoglicozidelor la animalele care suferă de insuficiență renală sau în asocieră cu substanțe care afectează și ele funcția renală poate prezenta un risc de intoxicare.

Aminoglicozidele pot cauza blocaj neuromuscular. Prin urmare, se recomandă ca acest efect să fie luat în considerare atunci când sunt anesteziate animalele tratate.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidot):

Porci:

La porci a fost administrat în apa potabilă până la nouă ori nivelul recomandat pentru utilizare, timp de 28 de zile, fără nicio reacție adversă.

Viței:

La viței a fost administrată apramicină în înlocuitor de lapte, zilnic, timp de cinci zile, în doze de până la 120 mg/kg corp. Nu au existat efecte toxice.

Pui de găină:

Nu a existat mortalitate atunci când la puii de găină a fost administrată o doză unică orală de 1 000 mg/kg corp. La puii de găină a fost administrat în apa potabilă până la 5 ori nivelul recomandat, timp de 15 zile, fără nicio reacție adversă.

Posibilele intoxicații pot fi recunoscute după următoarele simptome: fecale moi, diaree, vărsături (scădere ponderală, anorexie și simptome similare), insuficiență renală și efecte asupra sistemului nervos central (activitate redusă, pierderea reflexelor, convulsii etc.).

A nu se depăși doza recomandată.

Incompatibilități:

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

15. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ
--

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

16. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL
--

<ZZ/LL/AAAA>

A se completa pe plan național.

17. ALTE INFORMAȚII

Natura și compoziția ambalajului primar:

Plic din 4 straturi de polietilentereftalat (PET)/polietilenă/folie de aluminiu/ionomer Surlyn, sigilat prin termosudare la presiune. Fiecare plic conține apramicină sulfat 1×10^6 UI, produsul având greutatea de 1,8 g. Plicurile sunt ambalate în cutii de carton cu 50 de plicuri.

Plic din 4 straturi de polietilentereftalat (PET)/polietilenă/folie de aluminiu/ionomer Surlyn, sigilat prin termosudare la presiune. Fiecare plic conține apramicină sulfat 2×10^6 UI, produsul având greutatea de 3,6 g. Plicurile sunt ambalate în cutii de carton cu 50 de plicuri.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate, cu capac cu filet din polipropilenă. Fiecare plic conține apramicină sulfat 50×10^6 UI, produsul având greutatea de 91 g.

Pungă din hârtie laminată, cu fund plat, închisă cu elemente sigilante prin termosudare la presiune. Fiecare pungă conține apramicină sulfat $1\,000 \times 10^6$ UI, produsul având greutatea de 1 812 g.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

18. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz
--

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

19. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

20. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

După diluare, se utilizează în timp de 24 de ore.

După deschidere se în timp de 28 de zile.

21. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE
--

A se completa pe plan național.

22. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS
--

Lot

(plic)

PROSPECT:

(Denumirea atribuită a produsului medicinal veterinar)

Pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte pentru porci, viței, pui de găină și iepuri

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare: *A se completa pe plan național.*

Producător responsabil pentru eliberarea seriei: *A se completa pe plan național.*

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea atribuită>

552 000 UI/g pulbere pentru utilizare în apa potabilă/lapte pentru porci, viței, pui de găină și iepuri
Apramicină (sulfat)

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

1 g conține apramicină 552 000 UI (sub formă de apramicină sulfat).
Pulbere granulară, de culoare brun deschis până la brun mediu.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Porci (purcei înțărcați):

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Viței prerulegători:

Tratamentul enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină și a focarelor clinice cauzate de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* varianta serologică Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibilă la apramicină. Tratamentul trebuie să fie bazat pe confirmarea anterioară a variantelor serologice de *Salmonella* implicate sau cel puțin pe disponibilitatea datelor epidemiologice care confirmă prezența acestei variante serologice.

Pui de găină:

Tratamentul colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.

Iepuri:

Tratamentul și metafilaxia enteritei bacteriene cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la apramicină.
Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la apramicină.

Nu se utilizează la vițeii cu rumen funcțional.

Nu se utilizează la animalele care suferă de afecțiuni renale.

6. REACȚII ADVERSE

Nu se cunosc.

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Porci (purcei înțărcați), viței prurumegători, pui de găină (pui de carne) și iepuri.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calea de administrare:

Pentru administrare în apa potabilă. Sistemele de adăpare trebuie să fie curate și lipsite de rugină, pentru a evita reducerea activității.

În cazul vițelor, medicamentul poate fi administrat în lapte sau înlocuitor de lapte.

Cantități de administrat:

Porci:

Administrați apramicină sulfat 12 500 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 22,5 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 7 zile consecutive.

Viței:

Administrați apramicină sulfat 40 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 72 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Pui de găină:

Administrați apramicină sulfat 80 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 144 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

Iepuri:

Administrați apramicină sulfat 20 000 UI pe kilogram de greutate corporală (corespunzător cu 36 mg de produs/kg corp), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Aportul de apă medicamentată depinde de starea clinică a animalelor. Pentru a obține doza corectă, concentrația produsului medicinal veterinar trebuie să fie ajustată corespunzător.

Greutatea animalelor trebuie determinată cât mai exact posibil, pentru a evita subdozarea.

Apa medicamentată trebuie să fie unica sursă de adăpare. Apa medicamentată trebuie schimbată o dată la 24 de ore. Soluțiile în lapte și înlocuitor de lapte reconstituit trebuie să fie preparate imediat înainte de utilizare.

Animalelor cu afecțiuni clinice acute sau severe, care nu pot bea, trebuie să li se administreze tratament parenteral adecvat.

Cantitatea de produs (mg) care va fi încorporată în 1 l de apă sau lapte trebuie determinată în conformitate cu următoarea formulă:

$$\frac{\text{Doză (mg produs pe kg corp pe zi)}}{\text{Aportul mediu de apă zilnic (l/animal)}} \times \frac{\text{greutatea corporală medie (kg) a animalelor care vor fi tratate}}{1} = \text{mg produs pe litru de apă potabilă/lapte}$$

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:

Porci:

Carne și organe: zero zile.

Viței:

Carne și organe: 28 de zile.

Pui de găină:

Carne și organe: zero zile.

Nu se utilizează la păsările care produc ouă sau care vor produce ouă pentru consum uman. Nu se utilizează în interval de 4 săptămâni de la începutul perioadei de ouat.

Iepuri:

Carne și organe: zero zile.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe cutie după EXP. Data expirării se referă la ultima zi din acea lună.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului: a se utiliza imediat. Perioada de valabilitate după diluare în apă potabilă/înlocuitor de lapte conform indicațiilor: 24 de ore.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie bazată pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animale. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să fie bazată pe informații epidemiologice locale (de la nivel regional sau de la nivelul fermei) cu privire la sensibilitatea bacteriilor țintă.

Atunci când se stabilește diagnosticul de *Salmonella* Dublin la fermă, trebuie luate în considerare măsuri de control, inclusiv monitorizarea continuă a stării bolii, vaccinarea, securitatea biologică și controlul deplasărilor. Programele de control naționale trebuie respectate, dacă sunt disponibile.

Utilizarea produsului prin deviere de la instrucțiunile date în Rezumatul caracteristicilor produsului poate crește prevalența bacteriilor rezistente la apramicină, și poate scădea eficacitatea tratamentului cu aminoglicozide din cauza potențialului de rezistență încrucișată.

În cazul utilizării produsului medicinal veterinar trebuie luate în considerare îndrumările antimicrobiene oficiale de la nivel național și regional.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la apramicină sau la orice altă aminoglicozidă trebuie să evite contactul cu produsul.

Acest produs poate cauza iritații sau sensibilizare după contactul cu pielea sau cu ochii sau după inhalare. Evitați contactul cu ochii, pielea și mucoasele, precum și inhalarea prafului în timpul preparării apei/laptelui medicamentat(e).

La manipularea produsului trebuie purtat echipament de protecție personal constând în mănuși, mască, ochelari de protecție și îmbrăcăminte de protecție.

Spălați mâinile după utilizare.

În caz de contact cu ochii, spălați zona afectată cu apă din abundență. În caz de contact cu pielea, spălați bine cu apă și săpun. Dacă iritația persistă, solicitați sfatul medicului.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

În caz de debut după expunere al unor simptome cum este erupția cutanată, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta. Umflarea feței, a buzelor și a ochilor sau dificultățile de respirație sunt simptome mai grave și necesită asistență medicală imediată.

Gestație și lactație:

Porci:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației la scroafe. Se va utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Bovine:

Nu este recomandată utilizarea în perioada de gestație și lactație.

Iepuri:

Dozele orale de apramicină administrate din ziua a 6-a până în ziua a 18-a de gestație (inclusiv doze mai mici decât doza terapeutică) au demonstrat existența efectelor fetotoxice. Nu se utilizează în perioada de gestație.

Perioada de ouat:

Pui de găină:

Nu se utilizează la găini în perioada de ouat și în interval de 4 săptămâni înainte de începerea perioadei de ouat.

Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Aminoglicozidele pot avea o influență negativă asupra funcției renale. Prin urmare, administrarea aminoglicozidelor la animalele care suferă de insuficiență renală sau în asociere cu substanțe care afectează și ele funcția renală poate prezenta un risc de intoxicare.

Aminoglicozidele pot cauza blocaj neuromuscular. Prin urmare, se recomandă ca acest efect să fie luat în considerare atunci când sunt anesteziate animalele tratate.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidot):

Porci:

La porci a fost administrat în apa potabilă până la nouă ori nivelul recomandat pentru utilizare, timp de 28 de zile, fără nicio reacție adversă.

Viței:

La viței a fost administrată apramicină în înlocuitor de lapte, zilnic, timp de cinci zile, în doze de până la 120 mg/kg corp. Nu au existat efecte toxice.

Pui de găină:

Nu a existat mortalitate atunci când la puii de găină a fost administrată o doză unică orală de 1 000 mg/kg corp. La puii de găină a fost administrat în apa potabilă până la 5 ori nivelul recomandat, timp de 15 zile, fără nicio reacție adversă.

Posibilele intoxicații pot fi recunoscute după următoarele simptome: fecale moi, diaree, vărsături (scădere ponderală, anorexie și simptome similare), insuficiență renală și efecte asupra sistemului nervos central (activitate redusă, pierderea reflexelor, convulsii etc.).

A nu se depăși doza recomandată.

Incompatibilități:

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

<ZZ/LL/AAAA>

A se completa pe plan național.

15. ALTE INFORMAȚII

Natura și compoziția ambalajului primar:

Plic din 4 straturi de polietilentereftalat (PET)/polietilenă/folie de aluminiu/ionomer Surlyn, sigilat prin termosudare la presiune. Fiecare plic conține apramicină sulfat 1×10^6 UI, produsul având greutatea de 1,8 g. Plicurile sunt ambalate în cutii de carton cu 50 de plicuri.

Plic din 4 straturi de polietilentereftalat (PET)/polietilenă/folie de aluminiu/ionomer Surlyn, sigilat prin termosudare la presiune. Fiecare plic conține apramicină sulfat 2×10^6 UI, produsul având greutatea de 3,6 g. Plicurile sunt ambalate în cutii de carton cu 50 de plicuri.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate, cu capac cu filet din polipropilenă. Fiecare plic conține apramicină sulfat 50×10^6 UI, produsul având greutatea de 91 g.

Pungă din hârtie laminată, cu fund plat, închisă cu elemente sigilante prin termosudare la presiune. Fiecare pungă conține apramicină sulfat $1\,000 \times 10^6$ UI, produsul având greutatea de 1 812 g.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.