

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárnych liekov,
živočíšne druhy, cesty podania, držitelia rozhodnutia o
registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Živočíšne druhy	Spôsob podania
Dánsko	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramycín sulfát	Apramycín sulfát 333 mg/ml zodpovedá 230 mg/ml apramycínu	Prášok na použitie v pitnej vode	Teľatá, ošípané	Perorálna
Francúzsko	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Apramycín sulfát	1 g prášku obsahuje 1 g apramycínu (ako sulfátu)	Prášok na roztok na pitie	Teľatá, ošípané, králiky	Perorálna
Nemecko	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)	Apramycín sulfát	1 g prášku obsahuje 500 mg apramycínu ako apramycín sulfát v 2,2 ml, čo zodpovedá 1 g prášku	Prášok na použitie v pitnej vode	Ošípané (prasiatka a mladé prasatá)	Perorálna
Írsko	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycín sulfát	Hmotnostné percento 100%	Prášok na perorálny roztok	Teľatá, ošípané, kurčatá	Perorálna

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Živočíšne druhy	Spôsob podania
Taliansko	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	Apramycín sulfát	100 g prášku obsahuje 100 g apramycín sulfátu	Prášok na perorálny roztok	Ošípané, brojlery, králiky	Perorálna
Portugalsko	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	Apramycín sulfát	Apramycín sulfát zodpovedá účinku 50 g apramycínu na fľašu. Apramycín sulfát zodpovedá účinku 1 000 g apramycínu na vrečko.	Prášok na perorálny roztok	Teľatá, ošípané, kurčatá	Perorálna
Španielsko	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramycín sulfát	Apramycín sulfát zodpovedá účinku 50 g apramycínu na fľašu. Apramycín sulfát zodpovedá účinku 1 000 g apramycínu na vrečko.	Prášok na perorálny roztok	Dobytok, ošípané, kurčatá, králiky	Perorálna
Holandsko	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramycín sulfát	100%	Prášok na perorálne podanie	Preruminantné teľatá, ošípané, brojlery	Perorálna

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Živočíšne druhy	Spôsob podania
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycín sulfát	Apramycín sulfát zodpovedá účinku 50 g apramycínu na fľašu. Apramycín sulfát zodpovedá účinku 1 g apramycínu na vrecúško. Apramycín sulfát zodpovedá účinku 1 000 g apramycínu na vrečko.	Prášok na perorálny roztok	Teľatá, ošípané, kurčatá	Perorálna

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Girolan a súvisiaceho názvu Apralan (pozri prílohu I)

1. Úvod

Girolan a súvisiaci názov Apralan je prášok určený na podanie v pitnej vode/mlieku, obsahujúci účinnú látku apramycín sulfát. Apramycín je širokospektrálne aminocyklotolové antibiotikum produkované kmeňom baktérie *Streptomyces tenebrarius*. Apramycín je baktericídny pri minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC) a je účinný proti gramnegatívnym aj grampozitívnym baktériám a niektorým kmeňom mykoplazmy.

Dňa 24. júna 2016 Španielsko poslalo Európskej agentúre pre lieky (ďalej len „agentúra“) oznámenie o postúpení veci podľa článku 34 smernice 2001/82/ES v súvislosti s liekom Girolan a súvisiacim názvom Apralan. Oznámenie o postúpení veci bolo založené na obavách súvisiacich s odlišnými rozhodnutiami prijatými jednotlivými členskými štátmi EÚ, čo viedlo k nesúladu informácií o lieku napr. z hľadiska cieľových druhov, indikácií na použitie, dávkovania (dávky a trvania) a ochranných lehôt. Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) bol požiadaný o stanovisko k tejto veci a o harmonizáciu informácií o lieku Girolan a súvisiaci názov Apralan (ďalej len „Girolan“).

2. Diskusia o dostupných údajoch

Výbor CVMP konštatoval, že v informácii o lieku Girolan bola účinná látka vyjadrená v „g aktivity apramycínu“. To sa nepovažovalo za prijateľné vzhľadom na to, že sila účinnej látky má byť vyjadrená v IU/g lieku, lebo skúška sa stanovuje mikrobiologickou metódou. Na základe historických údajov šarže bola stanovená cieľová sila 552 000 IU/g apramycínu a všetky odkazy na „g aktivity apramycínu“ v informáciách o lieku boli nahradené zodpovedajúcim údajom v IU/g lieku. V niektorých členských štátoch bola navyše povolená meracia pomôcka na podávanie lieku Girolan. To sa takisto nepovažovalo za prijateľné, lebo za najvhodnejšie z hľadiska reprodukovateľnosti dávky sa považovalo dávkovanie na základe hmotnosti lieku. Všetky odkazy na meráciu pomôcku boli preto z informácií o lieku odstránené. S ohľadom na poskytnuté údaje a v súlade s dokumentom Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (Poznámka k usmerneniu o začiatku času použiteľnosti dokončenej liekovej formy) (EMA/CVMP/453/01)¹ sa navyše čas použiteľnosti lieku na veterinárne použitie zabaleného v neporušenom obale, ktorý bol 3 roky, znížil na 18 mesiacov.

Ošípané (odstavené prasiatka)

Pre všetky lieky dotknuté týmto konaním o postúpenej veci boli schválené ošípané ako cieľový druh, ako aj navrhovaná indikácia „liečba bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín“. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol na podporu údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Na základe veľkej celoeurópskej štúdie bola vypočítaná hodnota MIC₉₀ 16 µg/ml pre apramycín používaný proti baktérii *E. coli* u ošípaných. Tieto údaje sú v súlade s publikovanou literatúrou. Bola navrhnutá medzná hodnota pre divoký typ baktérie *E. coli* prasacieho pôvodu ≥ 32 µg/ml. Nedávne údaje z klinických izolátov z rôznych európskych krajín ukázali, že podiel rezistencie baktérie *E. coli* voči apramycínu sa zvyšuje. V niektorých štúdiách sa zistilo percento rezistencie 38% (údaje MIC) či dokonca vyššie v prípade diskovej difúznej metódy (až 82,1%).

Pokiaľ ide o terénne štúdie, bolo poskytnutých dvadsaťtri skúšaní s použitím rozpustného prášku Girolan na liečbu kolibacilózy po odstavení. Tieto skúšania sa uskutočnili v Grécku, Spojenom

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

kráľovstve, Španielsku, Taliansku, USA a Kanade. V štúdiách sa analyzoval účinok dávok apramycínu od 3,45 mg/kg živej hmotnosti/deň do 75 mg/kg živej hmotnosti/deň podávaného v pitnej vode počas 3, 5 alebo 7 po sebe idúcich dní. Účinnosť apramycínu sa preukázala na základe zisteného zvýšenia prírastku hmotnosti, zvýšenia účinnosti kŕmenia, zníženia úmrtnosti a zníženia závažnosti hnačky a klinických prejavov. Preukázalo sa, že každodenné podávanie apramycínu v dávke 12 500 IU apramycínu na kg živej hmotnosti (čo zodpovedá 22,5 mg lieku/kg živej hmotnosti) v pitnej vode počas siedmich dní je účinnou metódou kontroly kolibacilózy po odstavení u prasiatok.

Treba poznamenať, že v niektorých členských štátoch bol liek Girolan schválený aj na použitie proti baktérii *Salmonella* u prasiatok, držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa však rozhodol odstrániť túto indikáciu, lebo ju nebolo možné podporiť. Výbor CVMP toto odstránenie zmienky o baktérii *Salmonella* prijal.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, údaje o eliminácii rezíduí nasvedčujú tomu, že apramycín vo všeobecnosti nie je dobre absorbovaný z čriev po perorálnom podaní, čo je v súlade s informáciami dostupnými v publikovanej literatúre. Navrhovaná ochranná lehota nula dní pre bravčové mäso a vnútornosti sa preto považovala za prijateľnú.

Preruminantné teľatá

Teľatá boli schválené v Dánsku, Francúzsku, Holandsku, Írsku, Portugalsku, Spojenom kráľovstve a Španielsku. Na podporu navrhovanej indikácie „liečba bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* a klinických nákaz baktériou *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar Dublin citlivých na apramycín“ držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Na základe veľkej celoeurópskej štúdie bola vypočítaná hodnota MIC₉₀ 16 µg/ml pre apramycín používaný proti baktérii *E. coli* u teliat. Tieto údaje sú v súlade s informáciami dostupnými v publikovanej literatúre. Bola navrhnutá medzná hodnota pre divoký typ baktérie *E. coli* dobytčieho pôvodu ≥ 32 µg/ml. Ďalšie údaje z klinických izolátov z rôznych európskych krajín ukázali, že podiel rezistencie baktérie *E. coli* voči apramycínu je do 12%.

Hoci sa vzalo na vedomie, že kmene baktérie *Salmonella* sú vo všeobecnosti citlivé na apramycín (MIC ≤ 16 µg/ml), treba konštatovať, že apramycínom sa majú liečiť len náказы baktériou *Salmonella* s klinickými prejavmi (v prípade teliat spôsobené baktériou *Salmonella* Dublin). Ďalšie poskytnuté údaje z roku 2014 ukazujú, že baktéria *Salmonella* Dublin bola väčšinou citlivá na apramycín (96,5 % izolátov citlivých na všetky antimikrobiká v paneli vrátane apramycínu).

Uskutočnilo sa sedem zaslepených skúšaní v Grécku, Spojenom kráľovstve, Španielsku a Taliansku. Tieto štúdie zahŕňali samce teliat vo veku približne jedného týždňa, ktoré boli prirodzene infikované baktériami *E. coli* a/alebo *Salmonella* spp. Apramycín sa podával v dávke 0, 20 a 40 mg apramycínu na kg živej hmotnosti raz denne počas 5 po sebe idúcich dní. Všetky teľatá podstúpili kompletné klinické vyšetrenie každý deň počas aspoň prvého týždňa každého skúšania. Apramycín podávaný perorálne teľatám raz denne počas piatich dní v dávke 20 mg apramycínu/kg živej hmotnosti alebo 40 mg apramycínu/kg živej hmotnosti účinne znížil úmrtnosť. Prežívajúce teľatá v neliečenej kontrolnej skupine počas dvanásťdňového obdobia nepribrali na hmotnosti, kým u prežívajúcich teliat v liečených skupinách došlo k významnému nárastu priemerného denného prírastku hmotnosti. Celkové klinické skóre v skupine so 40 mg apramycínu/kg živej hmotnosti sa zlepšovalo rýchlejšie ako v skupine s 20 mg apramycínu/kg živej hmotnosti, ktoré sa zvyšovalo rýchlejšie ako v skupine s 0 mg apramycínu/kg živej hmotnosti. Všetky baktérie izolované z liečených aj neliečených zvierat boli citlivé na 16 µg/ml apramycínu alebo menej. Perorálne podanie apramycínu v dávke 20 mg/kg živej hmotnosti alebo 40 mg/kg živej hmotnosti počas piatich po sebe idúcich dní sa ukázalo účinné na liečbu kolibacilózy a salmonelózy u mladých teliat v terénnych podmienkach.

V súvislosti s baktériou *Salmonella* sa u teliat uskutočnila séria dvadsiatich siedmich ďalších experimentov, z čoho bolo 15 terapeutických a 12 profylaktických. Tieto štúdie zahŕňali jednoduché až trojdňové teľatá, ktoré boli experimentálne nakazené baktériou *Salmonella* Dublin alebo *Salmonella typhimurium*, čo sú najčastejšie sérovary baktérie *Salmonella* spp. u hovädzieho dobytku. Použité dávky apramycínového základu alebo apramycín sulfátu boli 0, 5,5, 11, 22 a/alebo 44 mg/kg živej hmotnosti/deň počas 5 alebo 10 po sebe idúcich dní. Hlavným kritériom účinnosti bola úmrtnosť. Výsledky získané z týchto skúšaní ukázali, že v prípade liečby aj prevencie experimentálnej salmonelózy u teliat majú apramycín sulfát a apramycínový základ rovnakú účinnosť. Liečba viedla k takmer lineárnej závislosti odpovedi od dávky z hľadiska percenta prežívania pre dávky apramycínu do 22 mg/kg živej hmotnosti. Preukázalo sa, že dávky 22 až 44 mg apramycínu na kg živej hmotnosti počas 5 – 10 po sebe idúcich dní viedli k účinnej liečbe experimentálnej salmonelózy u teliat.

Výbor CVMP vzal na vedomie, že použitie antimikrobík v prípade baktérie *Salmonella* by zvýšilo selektívny tlak a potenciálne podporilo šírenie antimikrobiálnej rezistencie. Dokonca aj sérovary prispôbené hostiteľovi (ako *Salmonella* Dublin) môžu spôsobiť chorobu u ľudí (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³), takže pri použití antimikrobík u zvierat určených na produkciu potravín je nutné zvážiť zoonotickú rolu baktérie *Salmonella* a dôsledky pre verejné zdravie (EFSA a ECDC, 2016⁴). Hoci je známe, že baktéria *Salmonella* Dublin je nepravdepodobnou príčinou salmonelózy u človeka, prípadná infekcia môže byť závažná.

Najnovšie vedecké publikácie však nasvedčujú tomu, že toto ochorenie je prítomné u dobytku v Európe, napr. v Írsku (O'Leary, 2014⁵) a Spojenom kráľovstve (Henderson a Mason, 2017⁶). Preukázalo sa, že apramycín je účinný pri liečbe infekcií baktériou *Salmonella* u teliat, pričom jeho používanie znížilo úmrtnosť, a možno ho teda odôvodniť s ohľadom na dobré životné podmienky zvierat. Použitie apramycínu sa navyše uprednostňuje pred potenciálnym použitím kritickejších antimikrobík, ako sú fluorochinolóny. Výbor CVMP preto považoval za odôvodnené zachovať indikáciu týkajúcu sa baktérie *Salmonella* Dublin pre liek Girolan. V tejto súvislosti sa považovalo za nutné pridať do časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku „Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat“ túto vetu: „*Keď sa diagnóza baktérie Salmonella Dublin vykonáva na farme, je nutné zvážiť opatrenia na kontrolu vrátane nepretržitého monitorovania stavu choroby, očkovania, biologickej bezpečnosti a kontroly premiestňovania. Je nutné dodržiavať vnútroštátne programy kontroly, ak sú dostupné.*“

Schválená harmonizovaná dávka pre obe indikácie bola 40 000 IU apramycínu na kg živej hmotnosti (čo zodpovedá 72 mg lieku/kg živej hmotnosti) raz denne počas 5 po sebe idúcich dní.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, zo všetkých poskytnutých štúdií eliminácie rezíduí sa len jedna považovala za vhodnú na štatistickú analýzu. Dávkovanie, cesta a frekvencia podávania zodpovedajú navrhovaným informáciám o lieku. Na základe tejto štúdie sa stanovila ochranná lehota 28 dní pre teľacie mäso a vnútornosti, čo podporili aj ďalšie poskytnuté referencie.

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

Kurčatá

Kurčatá boli schválené v Holandsku, Írsku, Portugalsku, Spojenom kráľovstve, Španielsku a Taliansku. Navrhovaná indikácia bola „liečba kolibacilózy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* a nezoootickou baktériou *Salmonella* (*Salmonella pullorum* a *Salmonella gallinarum*) citlivými na apramycín“. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol na podporu tejto indikácie údaje o citlivosti in vitro a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

V rôznych európskych monitorovacích programoch boli izoláty *E. coli* z kurčiat citlivé na apramycín. Hodnota MIC₉₀ bola 8 µg/ml alebo nižšia. Výbor CVMP konštatoval, že údaje z klinických izolátov z rôznych európskych krajín ukázali, že podiel rezistencie baktérie *E. coli* voči apramycínu je nižší ako 10%.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol dvanásť terénnych skúšaní na podporu účinnosti pre indikáciu proti baktérii *E. coli*. Tieto skúšania sa uskutočnili v Grécku, Taliansku a Jordánsku a zahŕňali brojlerov vo veku 27 – 29 dní z komerčných fariem s prirodzenou infekciou *E. coli*. Vo všetkých skúšaniach sa pred začiatkom liečby zvieratá vyšetrili na potvrdenie diagnózy. Pokiaľ to bolo možné, uskutočnilo sa testovanie citlivosti a sérotypizácia bakteriálnych izolátov. Získané výsledky preukázali štatisticky významný rozdiel v úmrtnosti medzi všetkými skupinami liečenými apramycínom a neliečenými kontrolnými skupinami. V prípade úmrtnosti sa jasne pozorovala závislosť odpovede od dávky.

V tejto súvislosti treba konštatovať, že kolibacilóza u kurčiat je v podstate systémová infekcia, ktorá postihuje rôzne orgány a jej hlavnou cestou vstupu je dýchacia sústava. Hoci dýchacia sústava sa považuje za významnú cestu vstupu, antimikrobiká pôsobia v mieste infekcie. V tomto zmysle je nutné vziať do úvahy skutočnosť, že účinnosť lieku podporili rôzne štúdie, v ktorých sa liek na veterinárne použitie podával na účely liečby, nie prevencie. V týchto štúdiách absolvovali zvieratá pred začatím liečby vyšetrenia na potvrdenie diagnózy, a to tak bakteriologické, ako aj z hľadiska lézií na rôznych orgánoch. Liečba znížila úmrtnosť a na jatočných telách sa nenachádzali lézie. Na záver možno konštatovať, že poskytnutá dokumentácia podporuje terapeutické použitie lieku Girolan na liečbu kolibacilózy u kurčiat.

Pokiaľ ide o indikáciu v prípade baktérie *Salmonella*, boli poskytnuté nové údaje nasvedčujúce dobrej citlivosti baktérie *Salmonella* spp. voči apramycínu, jediné údaje týkajúce sa konkrétne baktérie *Salmonella gallinarum* však pochádzali z Nigérie (Agbaje *et al.*, 2010⁷) a Južnej Kórey (Kang *et al.*, 2010⁸), pričom epidemiologická situácia v Európe môže byť odlišná. Neboli poskytnuté žiadne údaje týkajúce sa baktérie *Salmonella pullorum*. Neboli k dispozícii žiadne nové údaje o citlivosti izolátov baktérií *Salmonella gallinarum* alebo *Salmonella pullorum* získaných v klinických prípadoch v Európe, lebo salmonelóza spôsobená týmito sérovarmi nebola v Európe zistená od roku 2007.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol jedno terénne skúšanie, ktoré zahŕňalo kurčatá umelo infikované baktériou *Salmonella pullorum*. Cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť apramycín sulfátu podávaného v pitnej vode počas piatich po sebe idúcich dní v dávkach 75, 150 a 225 mg/liter ako liečba týchto infekcií. Na základe štúdie možno dospieť k záveru, že infekcie baktériou *Salmonella pullorum* možno kontrolovať apramycínom. Znova neboli poskytnuté žiadne údaje o baktérii *Salmonella gallinarum*, a preto sa už o nej v súvislosti s touto indikáciou neuvažovalo.

Salmonella je jedným z najčastejších mikroorganizmov, ktoré spôsobujú nákazy a prípady zoonóz z potravín v Európe u ľudí (EFSA a ECDC, 2016⁴). Európske programy kontroly baktérie *Salmonella* u

⁷ Agbaje, M. *et al.*, 2010. 'Observation on the occurrence and transmission pattern of *Salmonella gallinarum* in commercial poultry farms in Ogun State, South Western Nigeria.' Afr. J. Microbiol. Res. Vol. 4(9), pp. 796-800

⁸ Kang *et al.*, 2010. 'Characterization of antimicrobial resistance of recent *Salmonella enterica* serovar Gallinarum isolates from chickens in South Korea'. Avian Pathology Vol. 39(3), pp. 201-205

hydiny v Európe sa zamerali na baktérie *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella hadar*, *Salmonella virchow* a *Salmonella infantis*, čo je päť najčastejších sérovarov ľudskej salmonelózy (nariadenie (ES) č. 2160/2003⁹). Týchto päť sérovarov sa v národných programoch kontroly hydiny vytvorených v Európe označuje ako zoonotické. Podľa nariadenia (ES) č. 1177/2006¹⁰ sa antimikrobiká nemajú používať v rámci národných programov kontroly baktérie *Salmonella* vzhľadom na riziká pre verejné zdravie spojené s rozvojom, výberom a šírením rezistencie. Ochorenie spôsobené baktériou *Salmonella pullorum* sa v každom prípade považuje za mimoriadnu okolnosť, ktorá by si vyžadovala liečbu (alebo zabitie) klinicky postihnutých krdľov. To sa uvádza v nariadení (ES) č. 2160/2003⁹ a stanovisku EFSA (2004)¹¹.

V tom istom dokumente EFSA sa však takisto uvádza:

- Akékoľvek použitie antimikrobík u hydiny zvýši riziko vzniku a šírenia rezistencie u zoonotických baktérií, ako je *Salmonella* spp.
- Vo všeobecnosti má z hľadiska bezpečnosti potravín/verejného zdravia používanie antimikrobík na kontrolu baktérie *Salmonella* spp. u hydiny len malé opodstatnenie. Pri akomkoľvek použití za mimoriadnych okolností s ohľadom na zdravie alebo dobré životné podmienky zvierat sa musia zohľadniť dôsledky na verejné zdravie.
- Používanie antimikrobík na kontrolu baktérie *Salmonella* spp. nie je nikdy absolútne účinné, lebo nie je možné eliminovať všetky organizmy z postihnutého krdľa.
- Ak sa antimikrobiká používajú u zvierat z plemenných krdľov alebo u ich priamych potomkov, hrozí riziko, že prípadné rezistentné baktérie, ktoré prejdú selekciou, sa môžu šíriť do ďalších krdľov prostredníctvom kontaminácie liahnucich sa vajec a prostredia liahne.
- Neboli identifikované žiadne osobitné výhody používania antimikrobík v prípade krdľov určených na produkciu mäsa. Antimikrobiálna liečba vtákov určených na produkciu mäsa zvyšuje riziko kontaminácie jatočných tiel rezistentnými baktériami *Salmonella* spp. a *Campylobacter* spp., ako aj rezistentnými komenzálnymi baktériami, ktoré môžu takisto prenášať gény pre rezistenciu na iné baktérie.
- Ak už antimikrobiálna rezistencia je prítomná, rozvinutá alebo získaná, použitie antimikrobík na liečbu klinicky infikovaných krdľov, prevenciu infekcie baktériou *Salmonella* alebo liečbu infikovaných krdľov bez klinických prejavov zvýši selekciu a šírenie rezistentných bakteriálnych kmeňov v produkčnej pyramíde.

V nariadení (EÚ) č. 2016/429 („právna úprava v oblasti zdravia zvierat“) ¹², ktorým sa stanovujú pravidlá prevencie a kontroly chorôb zvierat, ktoré sa môžu prenášať na zvieratá alebo na ľudí, sa navyše v článku 46 uvádza, že členské štáty môžu prijať opatrenia týkajúce sa používania veterinárnych liekov v prípade chorôb zo zoznamu na zabezpečenie najúčinnnejšej prevencie alebo kontroly týchto chorôb za predpokladu, že takéto opatrenia sú vhodné alebo potrebné. Tieto opatrenia môžu napríklad zahŕňať zákazy a obmedzenia používania liekov na veterinárne použitie. V tomto nariadení je uvedená aj zoonotická baktéria *Salmonella*. Európska komisia ďalej v tomto zmysle v

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](#)

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](#)

súlade s článkom 264 prijme delegované akty týkajúce sa zmien uvedeného zoznamu. Choroba sa zaradi do zoznamu, ak bola posúdená v súlade s článkom 7. V tomto duchu bola v nedávnom vedeckom stanovisku EFSA (jún 2017)¹³ infekcia baktériou *Salmonella* u hydiny (*Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum* a *Salmonella arizonae*) posúdená v súlade s kritériami právnej úpravy v oblasti zdravia zvierat. Podľa vykonaného posúdenia možno zaradenie baktérie *Salmonella* do zoznamu na účely zásahu Únie v súlade s článkom 5 ods. 3 právnej úpravy v oblasti zdravia zvierat považovať za oprávnené. Hlavnými druhmi zvierat, ktoré sa majú zaradiť do zoznamu, sú všetky druhy domácej hydiny a voľne žijúce druhy najmä z radov Anseriformes a Galliformes. V správe sa uvádza, že v rozvinutých krajinách sa antimikrobiká len zriedka používajú v komerčných krdľoch na liečbu infekcií baktériami *Salmonella pullorum* a *Salmonella gallinarum*, lebo nedokážu eliminovať infekciu z krdľa. Namiesto toho sa používajú iné opatrenia na kontrolu, napríklad vysoká úroveň biologickej bezpečnosti, obmedzenia premiestňovania a zníženie populácie.

Výbor CVMP preto dospel k záveru, že indikácia na liečbu infekcie baktériou *Salmonella* u hydiny nie je odôvodnená a má sa odstrániť z informácií o výrobku pre liek Girolan.

Pokiaľ ide o ochranné lehoty pre kuracie mäso a vnútornosti, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil niekoľko štúdií eliminácie rezíduí. Všetky štúdie sa uskutočnili s maximálnou dávkou navrhovanou v informáciách o výrobku. Vzhľadom na dostupné informácie sa navrhovaná ochranná lehota nula dní pre kuracie mäso a vnútornosti považovala za prijateľnú.

Králiky

Králiky už boli schválené vo Francúzsku, v Španielsku a Taliansku. Na podporu navrhovanej indikácie „liečba a metafylaxia bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín“ držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Z obmedzených údajov o MIC sa odvodila hodnota MIC₉₀ pre apramycín 3,5 µg/ml pre izoláty *E. coli* králičieho pôvodu a podiel < 20% rezistentných kmeňov.

Bolo poskytnuté nedávno uskutočnené hlavné klinické terénne skúšanie. Štúdia bola vykonaná podľa zásad správnej klinickej praxe. V tomto zaslepenom, randomizovanom skúšaní sa liek Girolan podávaný v dávke 20 000 IU apramycínu na kg živej hmotnosti (čo zodpovedá 36 mg lieku/kg živej hmotnosti) raz denne počas 5 po sebe idúcich dní porovnával s referenčným liekom obsahujúcim kolistín v dávke 100 000 IU kolistínu/kg živej hmotnosti/deň, ktorý predstavoval kontrolnú skupinu. Prítomnosť baktérie *E. coli* bola preukázaná na základe predchádzajúcich bakteriologických alebo klinických výsledkov a bola potvrdená vo vzorkách odobratých králikom, ktoré boli zabitú alebo sa našli mŕtve po zaradení. Obdobie liečby sa začalo dva týždne po odstavení, keď boli prejavy kolibacilózy jasne stanovené. Po začatí liečby sa kumulovaná úmrtnosť zvyšovala podobným spôsobom, pričom výsledky porovnania skupiny s apramycínom so skupinou s kolicistínom nepreukázali žiadnu inferioritu. Výbor CVMP preto dospel k záveru, že navrhovaná indikácia je odôvodnená.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, údaje o eliminácii rezíduí nasvedčujú tomu, že apramycín vo všeobecnosti nie je dobre absorbovaný z čriev po perorálnom podaní pri dávkovaní navrhovanom v informáciách o výrobku. Navrhovaná ochranná lehota nula dní pre králičie mäso a vnútornosti sa preto považovala za prijateľnú.

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

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Toto hodnotenie pomeru prínosu a rizika sa vykonáva v kontexte článku 34 smernice 2001/82/ES, ktorého účelom je dosiahnuť v rámci tohto konania harmonizáciu podmienok povolenia pre liek na veterinárne použitie Girolan v rámci EÚ. Toto postúpenie veci vedie k úplnej harmonizácii informácií o lieku. Toto hodnotenie sa zameriava na otázky týkajúce sa harmonizácie, ktoré môžu zmeniť pomer prínosu a rizika.

Girolan je prášok určený na podanie v pitnej vode/mlieku obsahujúci účinnú látku apramycín sulfát. Apramycín je širokospektrálne aminocyklotolové antibiotikum tvorené kmeňom baktérie *Streptomyces tenebrarius*. Apramycín je baktericídny pri minimálnej inhibičnej koncentrácii a je účinný proti gramnegatívnym aj grampozitívnym baktériám a niektorým kmeňom mykoplazmy.

Posúdenie prínosu

Na základe predložených údajov môžu byť podporené tieto indikácie pre liek Girolan a súvisiace názvy:

Ošípané (odstavené prasiatka):

liečba bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Preruminantné teľatá:

liečba bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* a klinických nákaz baktériou *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar Dublin (*Salmonella* Dublin) citlivých na apramycín.

Kurčatá:

liečba kolibacilózy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Králiky:

liečba a metafylaxia bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Ošípané (odstavené prasiatka)

Na podporu indikácie na liečbu bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *E. coli* držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Zistená hodnota MIC₉₀ z európskych izolátov *E. coli* pre apramycín bola 16 µg/ml s medznou hodnotou pre divoký typ ≥ 32 µg/ml. Poskytnuté údaje takisto nasvedčujú tomu, že sa zvyšuje rezistencia izolátov *E. coli* prasacieho pôvodu voči apramycínu, takže k indikácii bol pridaný text „citlivou na apramycín“.

Poskytnuté klinické údaje preukázali, že liek Girolan je účinný pri liečbe bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *E. coli*, keď sa podáva v dávke 12 500 IU apramycínu na kg živej hmotnosti (čo zodpovedá 22,5 mg lieku/kg živej hmotnosti) raz denne počas 7 po sebe idúcich dní.

Preruminantné teľatá

Na podporu indikácie na liečbu bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *E. coli* a klinických nákaz baktériou *Salmonella* Dublin držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Zistená hodnota MIC₉₀ z európskych izolátov *E. coli* pre apramycín bola 16 µg/ml s medznou hodnotou pre divoký typ ≥ 32 µg/ml. Poskytnuté údaje takisto nasvedčujú tomu, že rezistencia izolátov *E. coli* dobytčieho pôvodu voči apramycínu nie je veľmi častá. Kmene baktérie *Salmonella* sa vo všeobecnosti považovali za citlivé voči apramycínu (MIC ≤ 16 µg/ml) a < 5% kmeňov baktérie *Salmonella* Dublin bolo rezistentných voči apramycínu.

Poskytnuté klinické údaje preukázali, že liek Girolan je účinný pri liečbe bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *E. coli* a klinických nákaz baktériou *Salmonella* Dublin, keď sa podáva v dávke 40 000 IU apramycínu na kilogram živej hmotnosti (čo zodpovedá 72 mg lieku/kg živej hmotnosti) raz denne počas 5 po sebe idúcich dní.

Kurčatá

Na podporu indikácie na liečbu kolibacilózy držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Zistená hodnota MIC₉₀ z európskych izolátov *E. coli* pre apramycín bola 8 µg/ml alebo nižšia, pričom podiel rezistencie baktérií *E. coli* kuracieho pôvodu voči apramycínu bol nižší ako 10%.

Poskytnuté klinické údaje preukázali, že liek Girolan je účinný pri liečbe kolibacilózy, keď sa podáva v dávke 80 000 IU apramycínu na kilogram živej hmotnosti (čo zodpovedá 144 mg produktu/kg živej hmotnosti) raz denne počas 5 po sebe idúcich dní.

Pokiaľ ide o používanie lieku Girolan proti baktériám *Salmonella*, vzalo sa na vedomie, že v súlade s nariadením (ES) č. 1177/2006¹⁰ sa antimikrobiká nemajú používať na kontrolu a liečbu infekcií baktériou *Salmonella* u hydiny okrem mimoriadnych okolností. V nariadení (EÚ) č. 2016/429 („právna úprava v oblasti zdravia zvierat“)¹², sa navyše uvádza, že členské štáty môžu prijať opatrenia týkajúce sa používania veterinárnych liekov v prípade chorôb zo zoznamu na zabezpečenie najúčinnnejšej prevencie alebo kontroly týchto chorôb. Európska komisia ďalej prijme delegované akty týkajúce sa zmien uvedeného zoznamu. Choroba sa zaradi do zoznamu, ak bola posúdená v súlade s článkom 7. V tomto duchu bola vo vedeckom stanovisku (2017) EFSA¹³ infekcia baktériou *Salmonella* u hydiny (*Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum* a *Salmonella arizonae*) posúdená v súlade s kritériami právnej úpravy v oblasti zdravia zvierat. Podľa vykonaného posúdenia možno zaradenie baktérie *Salmonella* do zoznamu na účely zásahu Únie v súlade s článkom 5 ods. 3 právnej úpravy v oblasti zdravia zvierat považovať za oprávnené. Hlavnými druhmi zvierat, ktoré sa majú zaradiť do zoznamu, sú všetky druhy domácej hydiny a voľne žijúce druhy najmä z radov Anseriformes a Galliformes. V správe sa uvádza, že v rozvinutých krajinách sa antimikrobiká len zriedka používajú v komerčných krdľoch na liečbu infekcií baktériami *Salmonella pullorum* a *Salmonella gallinarum*, lebo nedokážu eliminovať infekciu z krdľa. Namiesto toho sa používajú iné opatrenia na kontrolu, napríklad vysoká úroveň biologickej bezpečnosti, obmedzenia premiestňovania a zníženie populácie. Táto indikácia bola preto odstránená.

Králiky

Na podporu indikácie na liečbu a metafylaxiu bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *E. coli* držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol údaje o citlivosti *in vitro* a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Z obmedzených údajov o MIC sa odvodila hodnota MIC₉₀ pre apramycín 3,5 µg/ml pre izoláty *E. coli* králičieho pôvodu a podiel < 20% rezistentných kmeňov.

Poskytnuté klinické údaje preukázali, že liek Girolan je účinný pri liečbe a metafylaxii bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli*, keď sa podáva v dávke 20 000 IU apramycínu na kilogram živej hmotnosti (čo zodpovedá 36 mg lieku/kg živej hmotnosti) raz denne počas 5 po sebe idúcich dní.

Hodnotenie rizík

Pokiaľ ide o kvalitu, na základe poskytnutých historických údajov šarže bola pre liek stanovená cieľová sila 552 000 IU/g apramycín sulfátu. Všetky odkazy na „g aktivity apramycínu“ alebo meracie pomôcky boli z informácií o lieku odstránené. Čas použiteľnosti sa navyše skrátil na 18 mesiacov.

Keďže dávkovacie režimy, ktoré odporučil výbor CVMP, neboli zvýšené a indikácie neboli rozšírené vzhľadom na indikácie schválené vo väčšine súhrnov charakteristických vlastností lieku, posúdenie bezpečnosti cieľových zvierat a bezpečnosti používateľov nepredstavovalo nové problémy. Navrhnuté harmonizované upozornenia a bezpečnostné opatrenia v informáciách o lieku sa považovali za primerané na zaistenie bezpečnosti používateľov lieku.

Boli poskytnuté viaceré štúdie eliminácie reziduí v rôznych cieľových druhoch, ktoré sa líšili z hľadiska spoľahlivosti údajov, návrhu štúdie a podávania správ, a teda aj z hľadiska výsledkov. Harmonizácia ochranných lehôt bola založená na kvalitnejšie vykonaných a najspoľahlivejších štúdiách.

V rámci tohto postúpenia veci sa neposudzovalo možné riziko pre životné prostredie. Keďže však dávkovacie režimy a indikácie neboli rozšírené, vystavenie životného prostredia účinnej látke sa nezvýšilo.

Riziká súvisiace s používaním lieku Girolan sú riziká, ktoré sa zvyčajne pripisujú antimikrobikám, ktoré sa používajú v prípade druhov zvierat určených na produkciu potravín, t. j. rozvoj antimikrobiálnej rezistencie v prípade cieľových baktérií, šírenie rezistentných baktérií/faktorov rezistencie atď.

Hoci tieto riziká neboli jednoznačne posúdené, možný vplyv na zdravie ľudí v dôsledku skríženej rezistencie voči gentamicínu a ďalším látkam zo skupiny aminoglykozidov je skutočný. Ľudské a živočíšne baktérie majú rovnaké determinanty rezistencie. Rezistencia môže byť priamym problémom, keď postihuje zoonotické patogény, ako sú baktérie *Campylobacter* a *Enterococcus*, alebo sa môže horizontálne preniesť na ľudské patogény prostredníctvom mobilných genetických prvkov. Svetová zdravotnícka organizácia (2017)¹⁴ uvádza aminoglykozidy ako kriticky dôležité na liečbu určitých zoonotických infekcií u ľudí (napríklad infekcií baktériou *Enterococcus*).

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizík

Potenciálne riziko rozvoja rezistencie, ktorá by mohla ovplyvniť účinnosť lieku a celkové zdravie ľudí a zvierat, sa obmedzuje:

- obmedzením indikácií na tie, ktoré sú primerane odôvodnené údajmi o účinnosti,
- harmonizovanými informáciami o lieku pre liek Girolan obsahujú potrebné informácie na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Preukázalo sa, že liek Girolan a súvisiaci názov Apralan sú účinné pri indikáciách u ošípaných (odstavených prasiatok), preruminantných teliat, kurčiat (brojlerov) a králikov uvedených vyššie.

Riziká pre používateľov sa považovali za nízke a v informáciách o lieku sú uvedené primerané informácie na zaistenie bezpečnosti používateľa.

Stanovili sa uspokojivé ochranné lehoty, ktoré zaistia bezpečnosť spotrebiteľov.

Výbor CVMP vzal na vedomie odôvodnenie postúpenia veci a údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pričom dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku ostáva pozitívny za predpokladu vykonania odporúčaných zmien v informácii o lieku.

4. Postup opätovného preskúmania

V nadväznosti na stanovisko výboru CVMP z 5. októbra 2017 k tomuto konaniu o postúpenej veci držiteľa povolenia na uvedenie na trh požiadali o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CVMP.

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

Odôvodnenia opätovného preskúmania držiteľov povolenia na uvedenie na trh boli predložené 18. decembra 2017.

Opätovné preskúmanie bolo zamerané na čas použiteľnosti lieku pred prvým otvorením, ktorý sa skrátil z 3 rokov na 18 mesiacov. V podrobnom odôvodnení opätovného preskúmania držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadal o schválenie času použiteľnosti 24 mesiacov na základe údajov o stabilite, ktoré predložil v rámci postúpenia veci.

Pre 3 šarže dokončeného lieku baleného v konečných obaloch (fľašiach, vakoch a vreckách dvoch rôznych veľkostí) boli poskytnuté údaje pre 36 mesiacov. Poskytnuté údaje teda zahŕňajú dostatočný počet šarží pre každý z typov obalov pre celé trvanie navrhovaného času použiteľnosti. Testovacie časové body pre tieto šarže nie sú všetky v súlade s aktuálnymi usmerneniami, vo všetkých prípadoch však boli poskytnuté údaje pre aspoň 5 časových bodov v priebehu štúdie stability, takže je možné vytvoriť trend údajov. Výsledky testu sú prezentované ako % z cieľovej hodnoty 552 000 IU/kg. Výsledky ukazujú, že dokončený liek je stabilný počas 36 mesiacov bez významnej zmeny v obsahu účinnej látky. Tento záver podporila aj štatistická analýza predložená držiteľom povolenia na uvedenie na trh, ktorá preukázala, že v teste nedochádza po čase k žiadnym zmenám. Pre tieto štúdie stability však neboli poskytnuté žiadne údaje o podmienkach uchovávaní, takže nie je jasné, či sa vykonali pri teplote 25 °C a relatívnej vlhkosti 60 % v súlade s požiadavkami dokumentu Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (Usmernenia o testovaní stability existujúcich účinných látok a súvisiacich dokončených liekov) (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)¹⁵. V časti 6.4 schváleného súhrnu charakteristických vlastností lieku sa uvádza, že pre liek sa nevyžadujú žiadne osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie. Táto neexistencia bezpečnostných opatrení na uchovávanie lieku je založená na historických údajoch a pred postúpením veci už schválili jednotlivé členské štáty. Počas konania o postúpenej veci neboli predložené žiadne akcelerované údaje. Hoci nie je jasné, či boli údaje o stabilite získané za kontrolovaných podmienok, vzhľadom na neprítomnosť významnej zmeny v obsahu účinnej látky a skutočnosť, že liek mal historicky čas použiteľnosti 3 roky, sa údaje považujú za dostatočné na podporu času použiteľnosti dokončeného lieku 2 roky v súlade s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Celkové závery výboru CVMP po opätovnom preskúmaní stanoviska

Výbor preskúmal relevantné informácie predložené počas pôvodného posúdenia a podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh a dospel k záveru, že predchádzajúce stanovisko výboru CVMP sa má revidovať takto:

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 6.3

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 2 roky.

Čas použiteľnosti po rozpustení v pitnej vode/náhrade mlieka podľa návodu: 24 hodín.

Pre jednodávkové balenia (vrecká):

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: použite ihneď.

Pre viacdávkové balenia (fľaša a vak):

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

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

Odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Kedže:

- výbor CVMP vzal na vedomie, že dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, a vzal na vedomie všetky celkové predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre liek Girolan a súvisiaci názov Apralan uvedené v prílohe I. Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

(Vymyslený názov veterinárneho lieku)

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku pre ošípané, teľatá, kurčatá a králiky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g obsahuje:

Účinná látka:

Apramycín552 000 IU* (ako apramycín sulfát)

* IU – medzinárodné jednotky

Pomocné látky:

Žiadne.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku.

Svetlo až stredne hnedý granulovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Ošípané (odstavčatá), preruminantné teľatá, kurčatá (brojlery) a králiky.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Ošípané (odstavčatá):

Liečba bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Preruminantné teľatá:

Liečba bakteriálnej enteritídy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* a prípadov klinického vypuknutia ochorenia spôsobeného baktériou *Salmonella enterica*, konkrétne podtypom *enterica* sérovar Dublin (*Salmonella* Dublin), ktorý je citlivý na apramycín. Liečba by mala byť založená na predchádzajúcom potvrdení sérovarov baktérie *Salmonella* podieľajúcich sa na ochorení alebo aspoň na dostupnosti epidemiologických údajov potvrdzujúcich prítomnosť tohto sérovaru.

Kurčatá:

Liečba kolibacilózy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Králiky:

Liečba a metafylaxia bakteriálnej enteritídy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín. Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť ochorenia v stáde.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na apramycín.

Nepoužívať u teliat s funkčným bachorom.

Nepoužívať u zvierat s poruchami obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Žiadne.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Používanie veterinárneho lieku by malo vychádzať z testovania citlivosti baktérie izolovanej zo zvierat'a. Ak to nie je možné, terapia by mala byť založená na miestnych (regionálnych, na úrovni farmy) epidemiologických informáciách o citlivosti cieľových baktérií.

Ak sa na farme diagnostikuje baktéria *Salmonella* Dublin, mali by sa zväžiť kontrolné opatrenia vrátane nepretržitého sledovania stavu ochorenia, vakcinácie, biologickej bezpečnosti a kontrol pohybu. Ak sú k dispozícii národné kontrolné programy, mali by sa uplatňovať.

Používanie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku môže viesť k zvýšeniu výskytu baktérií rezistentných na apramycín a znížiť účinnosť liečby aminoglykozidmi kvôli možnosti krížovej rezistencie.

Pri používaní veterinárneho lieku treba dodržiavať oficiálne, národné a regionálne predpisy pre prácu s mikroorganizmami.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známu precitlivosťou na apramycín alebo iný aminoglykozid by sa mali vyhnúť kontaktu s liekom.

Tento liek môže spôsobiť podráždenie alebo senzibilizáciu po kontakte s pokožkou alebo očami alebo po vdýchnutí.

Zabrániť kontaktu s očami, pokožkou a sliznicami a vdýchnutiu prachu počas prípravy vody/mlieka s obsahom lieku.

Počas manipulácie s liekom používať osobné ochranné prostriedky pozostávajúce z rukavíc, masky, okuliarov a ochranného odevu.

Po manipulácii s liekom je potrebné umyť si ruky.

V prípade kontaktu s očami postihnutú oblasť vypláchnuť veľkým množstvom vody. V prípade kontaktu s pokožkou umyť pokožku mydlom a vodou. Ak podráždenie pretrváva, vyhľadať lekársku pomoc.

V prípade náhodného požitia lieku vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

V prípade prejavu príznakov po expozícii, napríklad v podobe kožnej vyrážky, vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi. Opuch tváre, pier a očí alebo sťažené dýchanie sú závažnejšie príznaky, ktoré si vyžadujú naliehavú lekársku pomoc.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Nie sú známe.

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Ošípané:

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity, laktácie a znášky u prasníc. Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Dobytok:

Liek sa nemá používať počas gravidity a laktácie.

Králiky:

Pri perorálnych dávkach apramycínu podávaných od 6. do 18. dňa gravidity (vrátane dávok nižších ako terapeutické dávky) sa potvrdili fototoxické účinky. Nepoužívať počas gravidity.

Kurčatá:

Nepoužívať u nosníc a počas 4 týždňov pred začiatkom obdobia znášky.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Aminoglykozidy môžu mať negatívny vplyv na funkciu obličiek. Podávanie aminoglykozidov zvieratám s poškodením obličiek alebo v kombinácii s látkami, ktoré tiež ovplyvňujú funkciu obličiek, preto môže predstavovať riziko intoxikácie.

Aminoglykozidy môžu vyvolať neuromuskulárnu blokádu. Pri podávaní anestetík liečeným zvieratám sa preto odporúča takýto účinok zohľadniť.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Spôsob podania:

Podávať s pitnou vodou. Napájacie systémy by mali byť čisté a bez prítomnosti hrdze, aby sa predišlo zníženiu pôsobenia lieku.

V prípade teliat sa liek môže podávať v mlieku alebo náhrade mlieka.

Dávkovanie:

Ošípané:

Podávať 12 500 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 22,5 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 7 po sebe nasledujúcich dní.

Telatá:

Podávať 40 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 72 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Kurčatá:

Podávať 80 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 144 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Králiky:

Podávať 20 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 36 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Príjem veterinárnym liečivom obohatenej vody závisí od klinického stavu zvierat. Na získanie správnej dávky je potrebné príslušne upraviť koncentráciu veterinárneho lieku.

Hmotnosť zvierat by sa mala stanoviť čo najpresnejšie, aby sa predišlo poddávkovaniu.

Veterinárnym liečivom obohatená voda by mala byť jediným zdrojom príjmu tekutín. Veterinárnym liečivom obohatená voda sa musí vymieňať každých 24 hodín. Roztoky v mlieku a rekonštituovanej náhrade mlieka by sa mali pripraviť bezprostredne pred použitím.

Zvieratá v akútnom alebo závažnom klinickom stave, ktoré nedokážu piť, by mali dostať adekvátnu parenterálnu liečbu.

Množstvo produktu (mg) na zapracovanie do 1 l vody alebo mlieka by sa malo stanoviť podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (mg lieku na kg telesnej hmotnosti denne)}}{\text{Priemerný denný príjem vody (l/zviera)}} \times \text{priemerná telesná hmotnosť (kg) liečených zvierat} = \text{mg lieku na liter pitnej vody/mlieka}$$

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Ošípané: Ošípané dostávali 28 dní až deväťnásobok odporúčanej dávky v pitnej vode bez nežiaducej reakcie.

Teľatá: Teľatá dostávali apramycín v náhrade mlieka denne počas piatich dní, v dávkach do 120 mg/kg telesnej hmotnosti. Nevyskytol sa žiadny toxický účinok.

Kurčatá: Keď kurčatá dostali jednu perorálnu dávku 1 000 mg/kg telesnej hmotnosti, nedošlo k žiadnemu prípadu mortality. Kurčatá dostávali 15 dní až päťnásobok odporúčanej dávky bez nežiaducej reakcie.

Potenciálnu intoxikáciu možno odhaliť na základe nasledujúcich príznakov: riedka stolica, hnačka, vracanie (pokles hmotnosti, anorexia a pod.), poškodenie obličiek a účinky na centrálny nervový systém (znížená aktivita, strata reflexov, kŕče atď.).
Neprekračovať odporúčanú dávku.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Teľatá:

Mäso a vnútornosti: 28 dní.

Kurčatá:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Nepoužívať u vtákov, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať počas 4 týždňov pred začiatkom znášky.

Králiky:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: intestinálne antiinfektíva, antibiotiká.

kód ATCvet: QA07AA92.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Apramycín je širokospektrálne baktericídne aminoglykozidové antibiotikum, ktorého pôsobenie je založené na viazaní na podjednotku ribozómu 30S, čím sa zabraňuje syntéze bielkovín a dochádza k narušeniu priepustnosti membrány baktérií. Apramycín je účinný proti gramnegatívnym baktériám (*Salmonella* a *Escherichia coli*).

Mechanizmy rezistencie: S rezistenciou na apramycín sa spájajú rôzne enzýmy aminoglykozid 3-N a acetyltransferáza (AAC-3). Tieto enzýmy poskytujú rôznu krížovú rezistenciu voči iným aminoglykozidom. Niektoré kmene baktérie *Salmonella* Typhimurium DT104 majú okrem rezistencie na betalaktámy, streptomycín, tetracyklíny a sulfonamidy aj konjugatívne plazmidy rezistencie na apramycín. Rezistenciu na apramycín možno ovplyvniť spoločným výberom (rezistencia na apramycín je podľa opisov umiestnená v rovnakom mobilnom genetickom prvku ako ostatné determinanty rezistencie u čeľade *Enterobacteriaceae*) a krížovou rezistenciou (napr. s gentamicínom).

Rezistencia vzniknutá na základe chromozómovej rezistencie je vo vzťahu k väčšine aminoglykozidov minimálna.

5.2 Farmakokinetické údaje

Cieľom perorálneho podávania apramycínu je dosiahnuť antimikrobiálne pôsobenie v čreve. Apramycín sa vstrebáva slabو, absorpcia však môže byť zvýšená u mladých zvierat a u zvierat s narušenou črevnou bariérou.

Absorpcia:

U novonarodených zvierat môže byť absorpcia výrazná, v prvých týždňoch života sa však rýchlo znižuje.

Teľatá. Hladiny v sére sú najvyššie približne po 6 hodinách, a to na úrovni 2,4 µg/ml po perorálnom podaní 40 mg apramycínu/kg telesnej hmotnosti.

Distribúcia, biologická transformácia a vylučovanie:

Apramycín sa vylučuje prevažne stolicou v aktívnej forme a len malé množstvo sa vylučuje močom.

Ošipané. V tele zvierat sa apramycín metabolizuje minimálne.

Pri podávaní ¹⁴C apramycínu ošipaným s hmotnosťou 10 kg sa približne 83% znovu získalo zo stolice a 4% z moču ako ¹⁴C apramycín.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Závažné inkompatibility

Ak sa nevykonali štúdie kompatibility, tento veterinárny liek sa nesmie zmiešavať s inými veterinárnymi liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 2 roky.

Použiteľnosť po zriedení v pitnej vode/náhrade mlieka podľa pokynov: 24 hodín.

Pri jednorazových baleniach (vrecúškach):

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného balenia: použiť okamžite.

Pri baleniach s viacerými dávkami (fľaše a vrecká):

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Štvorvrstvé vrecúško z polyetyléntereftalátu (PET)/polyetylénu/hliníkovej fólie/ionoméru surlyn, tepelne a tlakovo uzatvorené. Každé vrecúško obsahuje 1 x 10⁶ IU apramycín sulfátu a hmotnosť 1,8 g lieku. Vrecúška sú balené v kartónových škatuliach po 50 kusov.

Štvorvrstvé vrecúško z polyetyléntereftalátu (PET)/polyetylénu/hliníkovej fólie/ionoméru surlyn, tepelne a tlakovo uzatvorené. Každé vrecúško obsahuje 2 x 10⁶ IU apramycín sulfátu a hmotnosť 3,6 g lieku. Vrecúška sú balené v kartónových škatuliach po 50 kusov.

Fľaša z polyetylénu vysokej hustoty s polypropylénovým otáčacím uzáverom. Každá fľaša obsahuje 50 x 10⁶ IU apramycín sulfátu a hmotnosť 91 g lieku.

Laminované papierové vrečka s pevným dnom uzatvorené tlakovými tepelnými uzávermi. Každé vrečko obsahuje 1 000 x 10⁶ IU apramycín sulfátu a hmotnosť lieku 1 812 g.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Má byť vyplnené národne.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

Má byť vyplnené národne.

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Má byť vyplnené národne.

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Má byť vyplnené národne.

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Má byť vyplnené národne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Kartónová škatuľa (vrecúško)

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Vymyslený názov>

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku pre ošípané, teľatá, kurčatá a králiky

Apramycín (sulfát)

2. ÚČINNÉ LÁTKY

1 g obsahuje 552 000 IU apramycínu (ako apramycín sulfát)

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku

4. VEĽKOSŤ BALENIA

50 vrecúšok

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Ošípané, teľatá, kurčatá a králiky.

6. INDIKÁCIA (-E)

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA (-Y)

Ochranné lehoty:

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Teľatá:

Mäso a vnútornosti: 28 dní.

Kurčatá:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Nepoužívať u vtákov, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.
Nepoužívať počas 4 týždňov pred začiatkom znášky.

Králiky:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

Po zriedení použiť do 24 hodín.

Po prvom otvorení ihneď spotrebovať.

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Má byť vyplnené národne.

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Má byť vyplnené národne.

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Vrecúško****1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU**

<Vymyslený názov>

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku pre ošípané, teľatá, kurčatá a králiky

Apramycín (sulfát)

2. MNOŽSTVO ÚČINNEJ LÁTKY (-OK)

1 g obsahuje 552 000 IU apramycínu (ako apramycín sulfát)

3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH JEDNOTKÁCH ALEBO POČET DÁVOK1 x 10⁶ IU2 x 10⁶ IU**4. SPÔSOB(-Y) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

5. OCHRANNÁ LEHOTA (-Y)

Ochranné lehoty:

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Teľatá:

Mäso a vnútornosti: 28 dní.

Kurčatá:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Nepoužívať u vtákov, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať počas 4 týždňov pred začiatkom znášky.

Králiky:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

6. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}>

Po zriadení použiť do 24 hodín.
Po prvom otvorení ihneď spotrebovať.

8. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“
--

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNUTORNOM OBALE - KOMBINOVANÝ OBAL
A PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Fľaša (brožúra) a vrečko (označenie)

**1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ
IDENTICKÍ**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: *má byť vyplnené národne.*

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže: *má byť vyplnené národne.*

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Vymyslený názov>

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku pre ošipané, teľatá, kurčatá a králiky

Apramycín (sulfát)

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

1 g obsahuje 552 000 IU apramycínu (ako apramycín sulfát)

Svetlo až stredne hnedý granulovaný prášok.

4. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku

5. VEĽKOSŤ BALENIA

50 x 10⁶ IU (fľaša)

1 000 x 10⁶ IU (vrečko)

6. INDIKÁCIE

Ošipané (odstavčatá):

Liečba bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Preruminantné teľatá:

Liečba bakteriálnej enteritídy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* a prípadov klinického vypuknutia ochorenia spôsobeného baktériou *Salmonella enterica*, konkrétne podtypom *enterica* sérovar Dublin (*Salmonella* Dublin), ktorý je citlivý na apramycín. Liečba by mala byť založená na predchádzajúcom potvrdení sérovarov baktérie *Salmonella* podieľajúcich sa na ochorení alebo aspoň na dostupnosti epidemiologických údajov potvrdzujúcich prítomnosť tohto sérovaru.

Kurčatá:

Liečba kolibacilózy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Králiky:

Liečba a metafylaxia bakteriálnej enteritídy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť ochorenia v stáde.

7. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na apramycín.

Nepoužívať u teliat s funkčným bachorom.

Nepoužívať u zvierat s poruchami obličiek.

8. NEŽIADUCE ÚČINKY

Nie sú známe.

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

9. CIEĽOVÝ DRUH

Ošípané (odstavčatá), preruminantné teľatá, kurčatá (brojlery) a králiky.

10. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Spôsob podania:

Podávať s pitnou vodou. Napájacie systémy by mali byť čisté a bez prítomnosti hrdze, aby sa predišlo zníženiu pôsobenia lieku.

V prípade teliat sa liek môže podávať v mlieku alebo náhrade mlieka.

Dávkovanie:

Ošípané:

Podávať 12 500 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 22,5 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 7 po sebe nasledujúcich dní.

Teľatá:

Podávať 40 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 72 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Kurčatá:

Podávať 80 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 144 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Králiky:

Podávať 20 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 36 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

11. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Príjem veterinárnym liečivom obohatenej vody závisí od klinického stavu zvierat. Na získanie správnej dávky je potrebné príslušne upraviť koncentráciu veterinárneho lieku.

Hmotnosť zvierat by sa mala stanoviť čo najpresnejšie, aby sa predišlo poddávkovaniu.

Veterinárnym liečivom obohatená voda by mala byť jediným zdrojom príjmu tekutín. Veterinárnym liečivom obohatená voda sa musí vymieňať každých 24 hodín. Roztoky v mlieku a rekonštituovanej náhrade mlieka by sa mali pripraviť bezprostredne pred použitím.

Zvieratá v akútnom alebo závažnom klinickom stave, ktoré nedokážu piť, by mali dostať adekvátnu parenterálnu liečbu.

Množstvo produktu (mg) na zapracovanie do 1 l vody alebo mlieka by sa malo stanoviť podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (mg lieku na kg telesnej hmotnosti denne)}}{\text{Priemerný denný príjem vody (l/zviera)}} \times \frac{\text{priemerná telesná hmotnosť (kg) liečených zvierat}}{1} = \text{mg lieku na liter pitnej vody/mlieka}$$

12. OCHRANNÁ LEHOTA (-Y)

Ochranné lehoty:

Ošipané:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Teľatá:

Mäso a vnútornosti: 28 dní.

Kurčatá:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Nepoužívať u vtákov, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať počas 4 týždňov pred začiatkom znášky.

Králiky:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

14. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Používanie veterinárneho lieku by malo vychádzať z testovania citlivosti baktérie izolovanej zo zvierat. Ak to nie je možné, terapia by mala byť založená na miestnych (regionálnych, na úrovni farmy) epidemiologických informáciách o citlivosti cieľových baktérií.

Ak sa na farme diagnostikuje baktéria *Salmonella* Dublin, mali by sa zväziť kontrolné opatrenia vrátane nepretržitého sledovania stavu ochorenia, vakcinácie, biologickej bezpečnosti a kontrol pohybu. Ak sú k dispozícii národné kontrolné programy, mali by sa uplatňovať.

Používanie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku môže viesť k zvýšeniu výskytu baktérií rezistentných na apramycín a znížiť účinnosť liečby aminoglykozidmi kvôli možnosti krížovej rezistencie.

Pri používaní veterinárneho lieku treba dodržiavať oficiálne, národné a regionálne predpisy pre prácu s mikroorganizmami.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Ľudia so známou precitlivosťou na apramycín alebo iný aminoglykozid by sa mali vyhnúť kontaktu s liekom.

Tento liek môže spôsobiť podráždenie alebo senzibilizáciu po kontakte s pokožkou alebo očami alebo po vdýchnutí.

Zabrániť kontaktu s očami, pokožkou a sliznicami a vdýchnutiu prachu počas prípravy vody/mlieka s obsahom lieku.

Počas manipulácie s liekom používať osobné ochranné prostriedky pozostávajúce z rukavíc, masky, okuliarov a ochranného odevu.

Po manipulácii s liekom je potrebné umyť si ruky.

V prípade kontaktu s očami postihnutú oblasť vypláchnuť veľkým množstvom vody. V prípade kontaktu s pokožkou umyť pokožku mydlom a vodou. Ak podráždenie pretrváva, vyhľadať lekársku pomoc.

V prípade náhodného požitia lieku vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi.

V prípade prejavu príznakov po expozícii, napríklad v podobe kožnej vyrážky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi. Opuch tváre, pier a očí alebo sťažené dýchanie sú závažnejšie príznaky, ktoré si vyžadujú naliehavú lekársku pomoc.

Gravidita a laktácia:

Ošipané:

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity, laktácie a znášky u prasníc. Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Dobytok:

Liek sa nemá používať počas gravidity a laktácie.

Králiky:

Pri perorálnych dávkach apramycínu podávaných od 6. do 18. dňa gravidity (vrátane dávok nižších ako terapeutické dávky) sa potvrdili fototoxické účinky. Nepoužívať počas gravidity.

Znáška:

Kurčatá:

Nepoužívať u nosníc a počas 4 týždňov pred začiatkom obdobia znášky.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Aminoglykozidy môžu mať negatívny vplyv na funkciu obličiek. Podávanie aminoglykozidov zvieratám s poškodením obličiek alebo v kombinácii s látkami, ktoré tiež ovplyvňujú funkciu obličiek, preto môže predstavovať riziko intoxikácie.

Aminoglykozidy môžu vyvolať neuromuskulárnu blokádu. Pri podávaní anestetík liečeným zvieratám sa preto odporúča takýto účinok zohľadniť.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Ošipané: Ošipané dostávali 28 dní až deväťnásobok odporúčanej dávky v pitnej vode bez nežiaducej reakcie.

Teľatá: Teľatá dostávali apramycín v náhrade mlieka denne počas piatich dní, v dávkach do 120 mg/kg telesnej hmotnosti. Nevyskytol sa žiadny toxický účinok.

Kurčatá: Keď kurčatá dostali jednu perorálnu dávku 1 000 mg/kg telesnej hmotnosti, nedošlo k žiadnemu prípadu mortality. Kurčatá dostávali 15 dní až päťnásobok odporúčanej dávky bez nežiaducej reakcie.

Potenciálnu intoxikáciu možno odhaliť na základe nasledujúcich príznakov: riedka stolica, hnačka, vracanie (pokles hmotnosti, anorexia a pod.), poškodenie obličiek a účinky na centrálny nervový systém (znížená aktivita, strata reflexov, kŕče atď.).

Neprekračovať odporúčanú dávku.

Inkompatibility:

Ak sa nevykonali štúdie kompatibility, tento veterinárny liek sa nesmie zmiešavať s inými veterinárnymi liekmi.

15. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody alebo odpadu v domácnostiach. O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebuje, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

16. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU NA ETIKETE

<DD/MM/RRRR>

Má byť vyplnené národne.

17. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Charakter a zloženie vnútorného obalu:

Štvorvrstvé vrecúško z polyetyléntereftalátu (PET)/polyetylénu/hliníkovej fólie/ionoméru surlyn, tepelne a tlakovo uzatvorené. Každé vrecúško obsahuje 1×10^6 IU apramycínu a hmotnosť 1,8 g lieku. Vrecúška sú balené v kartónových škatuliach po 50 kusov.

Štvorvrstvé vrecúško z polyetyléntereftalátu (PET)/polyetylénu/hliníkovej fólie/ionoméru surlyn, tepelne a tlakovo uzatvorené. Každé vrecúško obsahuje 2×10^6 IU apramycínu a hmotnosť 3,6 g lieku. Vrecúška sú balené v kartónových škatuliach po 50 kusov.

Fľaša z polyetylénu vysokej hustoty s polypropylénovým otáčacím uzáverom. Každá fľaša obsahuje 50×10^6 IU apramycínu a hmotnosť 91 g lieku.

Laminované papierové vrecká s pevným dnom uzatvorené tlakovými tepelnými uzávermi. Každé vrecko obsahuje $1\,000 \times 10^6$ IU apramycínu a hmotnosť produktu 1 812 g.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

18. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

19. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

20. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

Po zriedení použiť do 24 hodín.

Po prvom otvorení použiť do 28 dní.

21. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

Má byť vyplnené národne.

22. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

(vrecúško)

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV:

(Vymyslený názov veterinárneho lieku)

Prášok na použitie v pitnej vode/mlieku pre ošípané, teľatá, kurčatá a králiky

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: má byť vyplnené národne.

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže: má byť vyplnené národne.

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Vymyslený názov>

552 000 IU prášku na použitie v pitnej vode/mlieku pre ošípané, teľatá, kurčatá a králiky

Apramycín (sulfát)

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

1 g obsahuje 552 000 IU apramycínu (ako apramycín sulfát).

Svetlo až stredne hnedý granulovaný prášok.

4. INDIKÁCIA(-E)

Ošípané (odstavčatá):

Liečba bakteriálnej enteritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Preruminantné teľatá:

Liečba bakteriálnej enteritídy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* a prípadov klinického vypuknutia ochorenia spôsobeného baktériou *Salmonella enterica*, konkrétne podtypom *enterica* sérovar Dublin (*Salmonella* Dublin), ktorý je citlivý na apramycín. Liečba by mala byť založená na predchádzajúcom potvrdení sérovarov baktérie *Salmonella* podieľajúcich sa na ochorení alebo aspoň na dostupnosti epidemiologických údajov potvrdzujúcich prítomnosť tohto sérovaru.

Kurčatá:

Liečba kolibacilózy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Králiky:

Liečba a metafylaxia bakteriálnej enteritídy vyvolanej baktériou *Escherichia coli* citlivou na apramycín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť ochorenia v stáde.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na apramycín.

Nepoužívať u teliat s funkčným bachorom.

Nepoužívať u zvierat s poruchami obličiek.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Nie sú známe.

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Ošípané (odstavčatá), preruminantné teľatá, kurčatá (brojlery) a králiky.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Spôsob podania:

Podávať s pitnou vodou. Napájacie systémy by mali byť čisté a bez prítomnosti hrdze, aby sa predišlo zníženiu pôsobenia lieku.

V prípade teliat sa liek môže podávať v mlieku alebo náhrade mlieka.

Dávkovanie:

Ošípané:

Podávať 12 500 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 22,5 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 7 po sebe nasledujúcich dní.

Teľatá:

Podávať 40 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 72 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Kurčatá:

Podávať 80 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 144 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Králiky:

Podávať 20 000 IU apramycín sulfátu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 36 mg lieku/kg telesnej hmotnosti) denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Príjem veterinárnym liečivom obohatenej vody závisí od klinického stavu zvierat. Na získanie správnej dávky je potrebné príslušne upraviť koncentráciu veterinárneho lieku.

Hmotnosť zvierat by sa mala stanoviť čo najpresnejšie, aby sa predišlo poddávkovaniu.

Veterinárnym liečivom obohatená voda by mala byť jediným zdrojom príjmu tekutín. Veterinárnym liečivom obohatená voda sa musí vymieňať každých 24 hodín. Roztoky v mlieku a rekonštituovanej náhrade mlieka by sa mali pripraviť bezprostredne pred použitím.

Zvieratá v akútnom alebo závažnom klinickom stave, ktoré nedokážu piť, by mali dostať adekvátnu parenterálnu liečbu.

Množstvo produktu (mg) na zapracovanie do 1 l vody alebo mlieka by sa malo stanoviť podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (mg lieku na kg telesnej hmotnosti denne)} \times \text{priemerná telesná hmotnosť (kg) liečených zvierat}}{\text{Priemerný denný príjem vody (l/zviera)}} = \text{mg lieku na liter pitnej vody/mlieka}$$

10. OCHRANNÁ LEHOTA (-Y)

Ochranné lehoty:

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Teľatá:

Mäso a vnútornosti: 28 dní.

Kurčatá:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

Nepoužívať u vtákov, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať počas 4 týždňov pred začiatkom znášky.

Králiky:

Mäso a vnútornosti: nula dní.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Použiteľnosť po prvom otvorení vnútorného obalu: spotrebovať okamžite. Použiteľnosť po zriedení v pitnej vode/náhrade mlieka podľa pokynov: 24 hodín.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Používanie veterinárneho lieku by malo vychádzať z testovania citlivosti baktérie izolovanej zo zvierat'a. Ak to nie je možné, terapia by mala byť založená na miestnych (regionálnych, na úrovni farmy) epidemiologických informáciách o citlivosti cieľových baktérii.

Ak sa na farme diagnostikuje baktéria *Salmonella* Dublin, mali by sa zväžiť kontrolné opatrenia vrátane nepretržitého sledovania stavu ochorenia, vakcinácie, biologickej bezpečnosti a kontrol pohybu. Ak sú k dispozícii národné kontrolné programy, mali by sa uplatňovať.

Používanie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) môže viesť k zvýšeniu výskytu baktérii rezistentných na apramycín a znížiť účinnosť liečby aminoglykozidmi kvôli možnosti krížovej rezistencie.

Pri používaní veterinárneho lieku treba dodržiavať oficiálne, národné a regionálne predpisy pre prácu s mikroorganizmami.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Ľudia so známu precitlivosťou na apramycín alebo iný aminoglykozid by sa mali vyhnúť kontaktu s liekom.

Tento liek môže spôsobiť podráždenie alebo senzibilizáciu po kontakte s pokožkou alebo očami alebo po vdýchnutí.

Zabrániť kontaktu s očami, pokožkou a sliznicami a vdýchnutiu prachu počas prípravy vody/mlieka s obsahom lieku.

Počas manipulácie s liekom používať osobné ochranné prostriedky pozostávajúce z rukavíc, masky, okuliarov a ochranného odevu.

Po manipulácii s liekom je potrebné umyť si ruky.

V prípade kontaktu s očami postihnutú oblasť vypláchnuť veľkým množstvom vody. V prípade kontaktu s pokožkou umyť pokožku mydlom a vodou. Ak podráždenie pretrváva, vyhľadať lekársku pomoc.

V prípade náhodného požitia lieku vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

V prípade prejavu príznakov po expozícii, napríklad v podobe kožnej vyrážky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi. Opuch tváre, pier a očí alebo sťažené dýchanie sú závažnejšie príznaky, ktoré si vyžadujú naliehavú lekársku pomoc.

Gravidita a laktácia:

Ošipané:

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity, laktácie a znášky u prasníc. Použiť len po zhodnutí prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Dobytok:

Liek sa nemá používať počas gravidity a laktácie.

Králiky:

Pri perorálnych dávkach apramycínu podávaných od 6. do 18. dňa gravidity (vrátane dávok nižších ako terapeutické dávky) sa potvrdili fototoxické účinky. Nepoužívať počas gravidity.

Znáška:

Kurčatá:

Nepoužívať u nosníc a počas 4 týždňov pred začiatkom obdobia znášky.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Aminoglykozidy môžu mať negatívny vplyv na funkciu obličiek. Podávanie aminoglykozidov zvieratám s poškodením obličiek alebo v kombinácii s látkami, ktoré tiež ovplyvňujú funkciu obličiek, preto môže predstavovať riziko intoxikácie.

Aminoglykozidy môžu vyvolať neuromuskulárnu blokádu. Pri podávaní anestetík liečeným zvieratám sa preto odporúča takýto účinok zohľadniť.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Ošipané: Ošipané dostávali 28 dní až deväťnásobok odporúčanej dávky v pitnej vode bez nežiaducej reakcie.

Teľatá: Teľatá dostávali apramycín v náhrade mlieka denne počas piatich dní, v dávkach do 120 mg/kg telesnej hmotnosti. Nevyskytol sa žiadny toxický účinok.

Kurčatá: Keď kurčatá dostali jednu perorálnu dávku 1 000 mg/kg telesnej hmotnosti, nedošlo k žiadnemu prípadu mortality. Kurčatá dostávali 15 dní až päťnásobok odporúčanej dávky bez nežiaducej reakcie.

Potenciálnu intoxikáciu možno odhaliť na základe nasledujúcich príznakov: riedka stolica, hnačka, vracanie (pokles hmotnosti, anorexia a pod.), poškodenie obličiek a účinky na centrálny nervový systém (znížená aktivita, strata reflexov, kŕče atď.).

Neprekračovať odporúčanú dávku.

Inkompatibility:

Ak sa nevykonali štúdie kompatibility, tento veterinárny liek sa nesmie zmiešavať s inými veterinárnymi liekmi.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody alebo odpadu v domácnostiach.

O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebujete, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍŠOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

<DD/MM/RRRR>

Má byť vyplnené národne.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Charakter a zloženie vnútorného obalu:

Štvorvrstvé vrecúško z polyetyléntereftalátu (PET)/polyetylénu/hliníkovej fólie/ionoméru surlyn, tepelne a tlakovo uzatvorené. Každé vrecúško obsahuje 1×10^6 IU apramycínu a hmotnosť 1,8 g lieku. Vrecúška sú balené v kartónových škatuliach po 50 kusov.

Štvorvrstvé vrecúško z polyetyléntereftalátu (PET)/polyetylénu/hliníkovej fólie/ionoméru surlyn, tepelne a tlakovo uzatvorené. Každé vrecúško obsahuje 2×10^6 IU apramycínu a hmotnosť 3,6 g lieku. Vrecúška sú balené v kartónových škatuliach po 50 kusov.

Fľaša z polyetylénu vysokej hustoty s polypropylénovým otáčacím uzáverom. Každá fľaša obsahuje 50×10^6 IU apramycínu a hmotnosť 91 g lieku.

Laminované papierové vrecká s pevným dnom uzatvorené tlakovými tepelnými uzávermi. Každé vrecko obsahuje $1\,000 \times 10^6$ IU apramycínu a hmotnosť produktu 1 812 g.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.