

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Danska	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramicinijev sulfat	Apramicinijev sulfat 333 mg/ml, kar ustreza apramicinu 230 mg/ml	Prašek za dajanje v vodo za pitje	Teleta, prašiči	Peroralna
Francija	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Apramicinijev sulfat	1 g praška vsebuje 1 g apramicina (v obliki sulfata)	Prašek za raztopino za pitje	Teleta, prašiči, kunci	Peroralna
Nemčija	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)	Apramicinijev sulfat	1 g praška vsebuje 500 mg apramicina v obliki apramicinijevega sulfata v 2,2 ml, kar ustreza 1 g praška	Prašek za dajanje v vodo za pitje	Prašiči (prašički in pitanci)	Peroralna
Irska	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicinijev sulfat	100% m/m	Prašek za peroralno raztopino	Teleta, prašiči, piščanci	Peroralna

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Italija	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	Apramicinijev sulfat	100 g praška vsebuje 100 g apramicinijevega sulfata	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči, brojlerji, kunci	Peroralna
Portugalska	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	Apramicinijev sulfat	Apramicinijev sulfat, ki ustreza aktivnosti 50 g apramicina na plastenko. Apramicinijev sulfat, ki ustreza aktivnosti 1000 g apramicina na vrečo.	Prašek za peroralno raztopino	Teleta, prašiči, piščanci	Peroralna
Španija	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramicinijev sulfat	Apramicinijev sulfat, ki ustreza aktivnosti 50 g apramicina na plastenko. Apramicinijev sulfat, ki ustreza aktivnosti 1000 g apramicina na vrečo.	Prašek za peroralno raztopino	Govedo, prašiči, piščanci, kunci	Peroralna
Nizozemska	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramicinijev sulfat	100%	Prašek za peroralno dajanje	Teleta pred začetkom prežvekovanja, prašiči, brojlerji	Peroralna

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Združeno kraljestvo	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicinijev sulfat	Apramicinijev sulfat, ki ustreza aktivnosti 50 g apramicina na plastenko. Apramicinijev sulfat, ki ustreza aktivnosti 1 g apramicina na vrečko. Apramicinijev sulfat, ki ustreza aktivnosti 1000 g apramicina na vrečo.	Prašek za peroralno raztopino	Teleta, prašiči, piščanci	Peroralna

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Girolan in povezanega imena Apralan (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Girolan in povezano ime Apralan je prašek za dajanje v vodo/mleko za pitje, ki vsebuje apramicinijev sulfat kot zdravilno učinkovino. Apramicin je širokospektralni aminociklitolni antibiotik, ki ga proizvaja sev bakterije *Streptomyces tenebrarius*. Apramicin je baktericiden pri minimalnih inhibitornih koncentracijah (MIK) ter je učinkovit proti po gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam ter nekaterim sevom mikoplazem.

Španija je 24. junija 2016 Evropski agenciji za zdravila (agenciji) v skladu s členom 34 Direktive 2001/82/ES predložila obvestilo o napotitvi za zdravilo Girolan in povezano ime Apralan. Obvestilo o napotitvi je temeljilo na pomislekih, povezanih z različnimi nacionalnimi odločitvami, ki so jih sprejele države članice EU, kar je privedlo do razlik med informacijami o zdravilu glede npr. ciljnih živalskih vrst, indikacij za uporabo, odmerjanja (odmerka in trajanja) in karence. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je bil zaprosen, naj poda mnenje o tej zadevi in naj uskladi informacije o zdravilu za zdravilo Girolan in povezano ime Apralan (v nadaljnjem besedilu: zdravilo Girolan).

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Odbor CVMP je opozoril, da je bila količina zdravilne učinkovine v celotnih informacijah o zdravilu za zdravilo Girolan izražena v „gramih apramicinske dejavnosti“. To ni bilo ocenjeno kot sprejemljivo, saj je treba jakost zdravilne učinkovine izražati v i.e./g zdravila, ker se test izvaja z mikrobiološko metodo. Na podlagi starih podatkov o serijah je bila določena ciljna jakost 552 000 i.e./g apramicina, vse navedbe „gramov apramicinske dejavnosti“ v informacijah o zdravilu pa so bile zamenjane z ustrezno vrednostjo i.e./g zdravila. Poleg tega je bil v nekaterih državah članicah za dajanje zdravila Girolan odobren merilni pripomoček. To prav tako ni bilo ocenjeno kot sprejemljivo, saj odmerjanje po teži zdravila velja za najprimernejšega v smislu ponovljivosti odmerka, zato so bile vse navedbe merilnega pripomočka izbrisane iz informacij o zdravilu. Z upoštevanjem predloženih podatkov in v skladu s sporočilom glede priporočil za začetek roka uporabnosti končnih farmacevtskih oblik (EMA/CVMP/453/01)¹ je bil rok uporabnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini v pakiranju za prodajo, ki je bil prej tri leta, skrajšan na 18 mesecev.

Prašiči (odstavljeni prašički)

Prašiči so bili odobreni kot ciljna živalska vrsta za vsa zdravila, ki jih zadeva ta napotitveni postopek, enako kot predlagana indikacija „zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin“. V njeno podporo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

Na podlagi velike vseevropske študije so izračunali, da je vrednost MIK₉₀ za apramicin proti *E. coli* pri prašičih 16 µg/ml. Ti podatki so skladni z objavljeno literaturo. Za *E. coli* divjega tipa prašičjega izvora so predlagali mejno vrednost ≥ 32 µg/ml. Novejši podatki o kliničnih izolatih iz različnih evropskih držav so pokazali, da delež *E. coli*, odpornih proti apramicinu, narašča. V nekaterih študijah so določili delež odpornosti 38% (podatki o MIK), pri metodi difuzije z diski pa je bil delež celo višji (do 82,1%).

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

Kar zadeva terenske študije, je bilo predloženih 23 preskušanj, pri katerih so uporabljali zdravilo Girolan v obliki topnega praška za zdravljenje kolibaciloze po odstavitvi. Preskušanja so izvajali v Grčiji, Italiji, Španiji, Združenem kraljestvu, ZDA in Kanadi. V študijah so analizirali učinek odmerkov apramicina v razponu od 3,45 mg/kg telesne mase/dan do 75 mg/kg telesne mase/dan, danih z vodo za pitje v obdobju 3, 5 ali 7 dni zapored. Dokazali so, da je apramicin učinkovit, kar so ugotovili glede na povečano pridobivanje telesne mase, izboljšan krmni izkoristek, zmanjšanje umrljivosti ter zmanjšanje resnosti driske in kliničnih znakov. Dokazali so, da je vsakodnevno dajanje apramicina v odmerku 12 500 i.e. apramicina na kilogram telesne mase (kar ustreza 22,5 mg zdravila/kg telesne mase) z vodo za pitje v obdobju sedmih dni učinkovita metoda za nadzor kolibaciloze pri prašičkih po odstavitvi.

Treba je opozoriti, da je bilo zdravilo Girolan v nekaterih državah članicah pri prašičih odobreno tudi za uporabo proti bakteriji *Salmonella*, vendar se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odločil, da bo to indikacijo odstranil, saj je ni bilo mogoče podpreti. Odbor CVMP je sprejel izbris bakterije *Salmonella*.

Kar zadeva karenci, so podatki o izločanju ostankov pokazali, da se apramicin po peroralnem dajanju na splošno ne absorbira dobro iz črevesja, kar je skladno z informacijami, na voljo v objavljeni literaturi. Zato je bila predlagana karenci nič dni za prašičje meso in organe ocenjena kot sprejemljiva.

Teleta pred začetkom prežvekovanja

Uporaba pri teletih je bila odobrena na Danskem, v Franciji, na Irskem, Nizozemskem, Portugalskem, v Španiji in Združenem kraljestvu. V podporo predlagani indikaciji „zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, in kliničnih izbruhov zaradi bakterije *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin, občutljive za apramicin“, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

Na podlagi velike vseevropske študije so izračunali, da je vrednost MIK_{90} za apramicin proti bakteriji *E. coli* pri teletih 16 µg/ml. Ti podatki so skladni z informacijami, na voljo v objavljeni literaturi. Za bakterijo *E. coli* divjega tipa govejega izvora so predlagali mejno vrednost ≥ 32 µg/ml. Novejši podatki o kliničnih izolatih iz različnih evropskih držav so pokazali, da je delež *E. coli*, odpornih proti apramicinu, do 12%.

Ocenjeno je bilo, da so sevi bakterije *Salmonella* na splošno občutljivi za apramicin ($MIK \leq 16$ µg/ml), vendar je treba opozoriti, da se sme z apramicinom zdraviti samo izbruhe salmonelle s kliničnimi znaki (pri teletih jih povzroča bakterija *Salmonella* Dublin). Dodatni podatki iz leta 2014 kažejo, da je bakterija *Salmonella* Dublin večinoma občutljiva za apramicin (96,5% izolatov je občutljivih za vsa protimikrobna sredstva v panelu, vključno z apramicinom).

V obliki slepih študij so opravili sedem preskušanj v Grčiji, Italiji, Španiji in Združenem kraljestvu. Te študije so vključevale samce telet, stare približno en teden, ki so se naravno okužili z bakterijama *E. coli* in/ali *Salmonella* spp. Apramicin so dajali v odmerku 0 mg, 20 mg in 40 mg apramicinske dejavnosti na kilogram telesne mase enkrat na dan pet dni zapored. Vsa teleta so vsaj prvi teden vsakega preskušanja vsak dan celovito klinično pregledali. Apramicin, ki so ga dajali teletom peroralno enkrat na dan v obdobju petih dni v odmerku 20 mg apramicina/kg telesne mase ali 40 mg apramicina/kg telesne mase, je bil učinkovit pri zmanjševanju umrljivosti. Preživela teleta v nezdravljeni kontrolni skupini v 12-dnevnem obdobju niso pridobila telesne mase, preživela teleta v zdravljenih skupinah pa so na dan povprečno pridobila precej telesne mase. Skupni klinični rezultat v skupini, ki se je zdravila s 40 mg apramicina/kg telesne mase, se je izboljševal hitreje kot v skupini, ki se je zdravila z 20 mg apramicina/kg telesne mase, pri tej pa se je rezultat izboljševal hitreje kot v skupini, ki je prejela 0 mg apramicina/kg telesne mase. Vsi bakterijski izolati iz zdravljenih in nezdravljenih živali so bili občutljivi za odmerek apramicina 16 µg/ml ali

manj. Dokazali so, da je peroralno dajanje apramicina v odmerku 20 mg/kg telesne mase ali 40 mg/kg telesne mase pet dni zapored učinkovito pri zdravljenju kolibaciloze in salmoneloze pri mladih teletih v terenskih pogojih.

Kar zadeva bakterijo *Salmonella*, so pri teletih opravili nadaljnjih 27 poskusov, od katerih je bilo 15 terapevtskih in 12 profilaktičnih. Te študije so vključevale tele, stara od enega do tri dni, pri katerih so opravili provokacijski test z bakterijo *Salmonella* Dublin ali *Salmonella typhimurium*, tj. najpogostejšima serovarjema *Salmonella* spp. pri govedu. Odmerki apramicinijeve baze ali apramicinijevega sulfata so bili 0 mg, 5,5 mg, 11 mg, 22 mg in/ali 44 mg/kg telesne mase/dan pet ali deset dni zapored. Glavno merilo učinkovitosti je bila umrljivost. Rezultati teh preskušanj so pokazali, da sta apramicinijev sulfat in apramicinijeva baza enako učinkovita pri zdravljenju in preprečevanju eksperimentalne salmoneloze pri teletih. Pri zdravljenju je bilo razmerje med odmerkom in odzivom v odstotku preživetja pri odmerkih apramicina do 22 mg/kg telesne mase skoraj linearno. Dokazali so, da od 22 do 44 mg apramicina na kilogram telesne mase v obdobju 5–10 dni zapored zagotavlja učinkovito zdravljenje eksperimentalne salmoneloze pri teletih.

Odbor CVMP je presodil, da bi uporaba protimikrobnih zdravil proti bakteriji *Salmonella* povečala selektivni pritisk in morebiti povečala širjenje protimikrobne odpornosti. Tudi serovarji, prilagojeni na gostitelja (kot je *Salmonella* Dublin), bi lahko pri človeku povzročili bolezen (Evangelopoulou in drugi, 2014²; Singh, 2013³), zato je treba pri uporabi protimikrobnih zdravil pri živalih za proizvodnjo živil upoštevati tudi zoonotsko vlogo bakterije *Salmonella* in posledice za javno zdravje (EFSA in ECDC, 2016⁴). Čeprav se priznava, da *Salmonella* Dublin ni pogost vzrok salmoneloze pri človeku, je okužba lahko resna.

Novejše objave v znanstveni literaturi kažejo, da je bolezen prisotna pri govedu v Evropi, npr. na Irskem (O'Leary, 2014⁵) in v Združenem kraljestvu (Henderson in Mason, 2017⁶). Dokazali so, da je apramicin učinkovit pri zdravljenju okužb z bakterijo *Salmonella* pri teletih, pri čemer njegova uporaba zmanjšuje umrljivost in je zato lahko utemeljena zaradi dobrega počutja živali. Poleg tega so presodili, da je uporaba apramicina boljša kot morebitna uporaba bolj kritičnih protimikrobnih zdravil, kot so fluorokinoloni. Zato je odbor CVMP menil, da je upravičeno, da se za zdravilo Girolan ohrani indikacija za bakterijo *Salmonella* Dublin. V zvezi s tem so presodili, da je v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila, „Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih“, treba dodati naslednji stavek: „Kadar se na kmetiji diagnosticira *Salmonella* Dublin, je treba razmisliti o nadzornih ukrepih, vključno s stalnim spremljanjem stanja bolezni, cepljenjem, biološko varnostjo in nadzorom premikanja. Upoštevati je treba nacionalne programe nadzora, kadar so ti na voljo.“

Dogovorjeni usklajeni odmerek za obe indikaciji je bil 40 000 i.e. apramicina na kilogram telesne mase (kar ustreza 72 mg zdravila/kg telesne mase) vsak dan pet dni zapored.

Kar zadeva karenci, je bila le ena od vseh predloženih študij o izločanju ostankov primerna za statistično analizo. Odmerek, pot in pogostnost dajanja so navedeni v informacijah o zdravilu. Iz te študije so izpeljali karenci 28 dni za telečje meso in organe, kar podpirajo tudi druge predložene reference.

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

Piščanci

Uporaba pri piščancih je bila odobrena na Irskem, v Italiji, na Nizozemskem, Portugalskem, v Španiji in Združenem kraljestvu. Predlagana indikacija je bila „zdravljenje kolibaciloze, ki jo povzroča *Escherichia coli*, in okužb z nezoonsko bakterijo *Salmonella* (*Salmonella* Pullorum in *Salmonella* Gallinarum), ki sta občutljivi za apramicin“. V podporo tej indikaciji je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

V različnih evropskih programih spremljanja so bili izolati *E. coli* iz piščancev občutljivi za apramicin. MIK₉₀ je bila 8 µg/ml ali manj. Odbor CVMP je ugotovil, da podatki o kliničnih izolatih iz različnih evropskih držav kažejo, da je delež *E. coli*, odpornih proti apramicinu, pod 10%.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo učinkovitosti pri indikaciji proti *E. coli* predložil 12 terenskih preskušanj. Preskušanja so izvajali v Grčiji, Italiji in Jordaniji, vključevala pa so 27–29 dni stare pitovne piščance iz komercialnih kmetij, naravno okužene z *E. coli*. V vseh preskušanjih so živali pred začetkom zdravljenja pregledali in potrdili diagnozo. Kadar je bilo mogoče, so opravili teste občutljivosti in serotipizacijo bakterijskih izolatov. Dobljeni rezultati so pokazali statistično značilno razliko v umrljivosti med skupinami, zdravljenimi z apramicinom, in nezdravljenimi kontrolnimi skupinami. Pri stopnji umrljivosti je bila jasno vidna povezava med odmerkom in odzivom.

V zvezi s tem je treba opozoriti, da je kolibaciloza pri piščancih predvsem sistemska okužba, ki vključuje različne organe, glavna pot vstopa pa so dihal. Čeprav pot prek dihal velja za pomemben način vstopa, naj bi protimikrobna zdravila delovala na mestu okužbe. V tem smislu je treba upoštevati, da učinkovitost zdravila podpirajo različne študije, pri katerih je bilo zdravilo namenjeno zdravljenju in ne preprečevanju. V teh študijah so živali pred začetkom zdravljenja pregledali in potrdili diagnozo, bakteriološko in z lezijami v različnih organih; z zdravljenjem se je zmanjšala umrljivost, v truplih pa lezij niso zaznali. Dokumentacija je torej podprla terapevtsko uporabo zdravila Girolan za kolibacilozo pri piščancih.

Kar zadeva indikacijo za bakterijo *Salmonella*, so predložili novejša podatke, ki kažejo dobro občutljivost bakterij *Salmonella* spp. za apramicin, vendar so podatki, specifični za bakterijo *Salmonella* Gallinarum, izhajali iz Nigerije (Agbaje idr., 2010⁷) in Koreje (Kang idr., 2010⁸), epidemiološka situacija v Evropi pa je morda drugačna. Podatkov za bakterijo *Salmonella* Pullorum niso predložili. Glede občutljivosti izolatov *Salmonella* Gallinarum in *Salmonella* Pullorum, pridobljenih iz kliničnih primerov v Evropi, ni na voljo novejših podatkov, saj salmoneloze, ki jo povzročata ta serovarja, v Evropi že od leta 2007 niso zaznali.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil eno terensko preskušanje, ki je vključevalo piščance, umetno okužene z bakterijo *Salmonella* Pullorum. Cilj je bil ovrednotiti učinkovitost apramicinijevega sulfata, ki so ga dajali v vodo za pitje pet dni zapored v odmerkih 75, 150 in 225 mg/liter, kot zdravila za te okužbe. Iz študije je mogoče zaključiti, da se okužbe z bakterijo *Salmonella* Pullorum lahko nadzorujejo z apramicinom. Podatkov za bakterijo *Salmonella* Gallinarum niso predložili, zato je pri tej indikaciji niso nadalje presojali.

Salmonella je eden najpogostejših mikroorganizmov, ki povzroča izbruhe zoonoz, ki se prenašajo z hrano, in primere v Evropi pri človeku (EFSA in ECDC, 2016⁴). Evropski programi nadzora bakterije *Salmonella* pri perutnini v Evropi so se osredotočili na serovarje *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow in *Salmonella* Infantis, kar je pet

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

najpogostejših serovarjev pri salmonelozi pri človeku (Uredba (ES) št. 2160/2003⁹). Pogovorno v nacionalnih programih nadzora pri perutnini v Evropi teh pet serovarjev imenujemo zoonotski serovarji. V skladu z Uredbo (ES) št. 1177/2006¹⁰ se protimikrobna zdravila v okviru nacionalnih programov nadzora bakterije *Salmonella* ne smejo uporabljati, in sicer zaradi tveganj za javno zdravje, povezanih s pojavom, selekcijo in širjenjem odpornosti. Vendar pa bolezen, ki jo povzroča *Salmonella Pullorum*, velja za izjemne okoliščine, zaradi katerih je potrebno zdravljenje (ali zakol) klinično prizadetih jat. To je navedeno v Uredbi (ES) št. 2160/2003⁹ in temelji na mnenju agencije EFSA (2004)¹¹.

V istem dokumentu agencije EFSA je navedeno tudi:

- „Vsakršna uporaba protimikrobnih zdravil pri perutnini poveča tveganje za pojav in širjenje odpornosti zoonotskih bakterij, kot je *Salmonella* spp.
- Na splošno je s stališča prehranske varnosti/javnega zdravja uporaba protimikrobnih zdravil za nadzor okužbe z bakterijo *Salmonella* spp. pri perutnini le šibko utemeljena. Vsakršna uporaba v izjemnih okoliščinah zaradi živalskega zdravja in dobrega počutja mora upoštevati posledice za javno zdravje.
- Uporaba protimikrobnih zdravil ni nikoli popolnoma učinkovita za nadzor bakterije *Salmonella* spp., saj iz okužene jate ni mogoče odstraniti vseh organizmov.
- Če se protimikrobna zdravila uporabljajo v matičnih jatah ali njihovih neposrednih potomcih, obstaja tveganje, da se odporne bakterije po selekciji prek kontaminacije valilnih jajc in valilnega okolja razširijo na več jat.
- Konkretnih prednosti uporabe protimikrobnih zdravil pri jatah za proizvodnjo mesa niso ugotovili. Protimikrobno zdravljenje ptic za proizvodnjo mesa poveča tveganje za kontaminacijo trupel z odpornimi bakterijami *Salmonella* spp. in *Campylobacter* spp. ter odpornimi komenzalnimi bakterijami, ki gene za odpornost lahko prenesejo tudi na druge bakterije.
- Če je protimikrobna odpornost že prisotna, se pojavi ali je pridobljena, uporaba protimikrobnih zdravil za zdravljenje klinično okuženih jat, za preprečevanje okužbe z bakterijo *Salmonella* ali za zdravljenje okuženih jaz brez kliničnih znakov poveča selekcijo in širjenje odpornih bakterijskih sevov po proizvodni piramidi.“

Poleg tega Uredba (EU) št. 2016/429 („pravila o zdravju živali“)¹², ki določa pravila za preprečevanje in nadzor živalskih bolezni, ki se prenašajo z živali na ljudi, v členu 46 določa, da lahko države članice izvedejo ukrepe glede uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini za naštetе bolezni, da zagotovijo najučinkovitejše preprečevanje ali nadzor teh bolezni, pod pogojem, da so ti ukrepi primerni ali potrebni. Ti ukrepi lahko na primer vključujejo prepovedi in omejitve uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini. V tej uredbi je navedena tudi zoonotska *Salmonella*. Nadalje bo v tem smislu Evropska komisija sprejela delegirane akte v skladu s členom 264 v zvezi s spremembami in dopolnitvami zadevnega seznama. Bolezen bo vključena na seznam, če je že bila ocenjena v skladu s členom 7. V tem smislu je bila v nedavnem znanstvenem mnenju agencije EFSA (junija 2017)¹³ ocenjena okužba z bakterijo *Salmonella* pri perutnini

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 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](#)

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* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum in *Salmonella* arizonae) v skladu z merili pravil o zdravju živali. Glede na izvedeno oceno velja bakterija *Salmonella* kot primerna za uvrstitev na seznam ukrepov Unije, kot določa člen 5(3) pravil o zdravju živali. Glavne živalske vrste, ki bodo uvrščene, so vse vrste domače perutnine in divje vrste, predvsem vrste plojkokljunov in kur. Poročilo navaja, da se v razvitih državah protimikrobna zdravila v komercialnih jatah redko uporabljajo za zdravljenje okužb z bakterijami *Salmonella* Pullorum in *Salmonella* Gallinarum, saj ne odstranijo okužbe iz jat, namesto tega pa se uporabljajo drugi nadzorni ukrepi, kot so visoka raven biološke varnosti, omejitve gibanja in depopulacija.

Zato je odbor CVMP zaključil, da indikacija za zdravljenje bakterije *Salmonella* pri perutnini ni utemeljena in jo je treba izbrisati iz informacij o zdravilu za zdravilo Girolan.

Kar zadeva karenci za piščančje meso in organe, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil več študij o izločanju ostankov. Vse študije so bile opravljene z največjim odmerkom, predlaganim v informacijah o zdravilu. Z upoštevanjem razpoložljivih informacij je bila predlagana karenci nič dni za piščančje meso in organe ocenjena kot sprejemljiva.

Kunci

Uporaba pri kuncih je bila predhodno odobrena v Franciji, Italiji in Španiji. V podporo predlagani indikaciji „zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin“, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

Navedeni podatki o MIK so pokazali, da je MIK₉₀ za apramicin 3,5 µg/ml pri izolatih *E. coli* kunčjega izvora in da je delež odpornih sevov < 20%.

Predložili so nedavno opravljeno ključno klinično terensko preskušanje. Študija je bila opravljena v skladu z načeli dobre klinične prakse. V tem slepem, randomiziranem preskušanju so primerjali zdravilo Girolan, ki so ga dajali v odmerku 20 000 i.e. apramicina na kilogram telesne mase (kar ustreza 36 mg zdravila/kg telesne mase) vsak dan pet dni zapored, z referenčnim zdravilom, ki je vsebovalo kolistin v odmerku 100 000 i.e. kolistina/kg telesne mase/dan, ki je pomenil kontrolno skupino. Prisotnost *E. coli* so dokazali s predhodnimi bakteriološkimi ali kliničnimi dokazi ter potrdili z vzorci, odvzetimi kuncem, ki so bili žrtvovani ali so umrli po vključitvi. Obdobje zdravljenja se je začelo dva tedna po odstavitvi, ko so bili znaki kolibaciloze jasno ugotovljeni. Po začetku zdravljenja se je skupna umrljivost povečala podobno, pri čemer v skupini z apramicinom v primerjavi s skupino s kolistinom ni bila ugotovljena neinferiornost. Zato je odbor CVMP zaključil, da je predlagana indikacija utemeljena.

Kar zadeva karenci, so podatki o izločanju ostankov pokazali, da se apramicin po peroralnem dajanju odmerkov, predlaganih v informacijah o zdravilu, na splošno ne absorbira dobro iz črevesja. Zato je bila predlagana karenci nič dni za kunčje meso in organe ocenjena kot sprejemljiva.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Ta ocena razmerja med tveganji in koristmi je bila opravljena v okviru člena 34 Direktive 2001/82/ES, ki je v tem postopku namenjen uskladitvi pogojev za izdajo dovoljenja za zdravilo Girolan za uporabo veterinarski medicini v EU. Rezultat napotitve je popolna uskladitev informacij o zdravilu. Ta ocena se osredotoča na vprašanja v zvezi z usklajevanjem, ki lahko spremenijo razmerje med koristmi in tveganjem.

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](#)

Zdravilo Girolan je prašek za dajanje v vodo/mleko za pitje, ki kot zdravilno učinkovino vsebuje apramicinijev sulfat. Apramicin je širokospektralni aminociklitolni antibiotik, ki ga proizvaja sev bakterije *Streptomyces tenebrarius*. Apramicin je baktericiden pri minimalnih inhibitornih koncentracijah ter je učinkovit proti po gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam ter nekaterim sevom mikoplazem.

Ocena koristi

Na podlagi predloženih podatkov je mogoče podpreti naslednje indikacije za zdravilo Girolan in povezana imena:

Prašiči (odstavljeni prašički):

zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Teleta pred začetkom prežvekovanja:

zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, in kliničnih izbruhov, ki so posledica bakterije *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, serovar Dublin (*Salmonella* Dublin), občutljive za apramicin.

Piščanci:

zdravljenje kolibaciloze, ki jo povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Kunci:

zdravljenje in metafilaksa bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Prašiči (odstavljeni prašički)

V podporo indikaciji za zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča *E. coli*, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

Dokazali so, da je MIK_{90} evropskih izolatov bakterije *E. coli* za apramicin 16 µg/ml, z mejno vrednostjo za divji tip ≥ 32 µg/ml. Predloženi podatki so pokazali tudi, da se odpornost proti apramicinu med izolati bakterije *E. coli* prašičjega izvora povečuje, tako da je bilo k indikaciji dodano besedilo „občutljiva za apramicin“.

Predloženi klinični podatki so pokazali, da je zdravilo Girolan učinkovito pri zdravljenju bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča *E. coli*, kadar se daje v odmerku 12 500 i.e. apramicina na kilogram telesne mase (kar ustreza 22,5 mg zdravila/kg telesne mase) vsak dan sedem dni zapored.

Teleta pred začetkom prežvekovanja

V podporo indikaciji za zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *E. coli*, in kliničnih izbruhov zaradi bakterije *Salmonella* Dublin, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

Dokazali so, da je MIK_{90} evropskih izolatov bakterije *E. coli* za apramicin 16 µg/ml, z mejno vrednostjo za divji tip ≥ 32 µg/ml. Predloženi podatki so pokazali tudi, da odpornost proti apramicinu med izolati *E. coli* govejega izvora ni zelo pogosta. Sevi bakterije *Salmonella* na splošno veljajo za občutljive za apramicin ($MIK \leq 16$ µg/ml), proti apramicinu pa je bilo odpornih $< 5\%$ sevov *Salmonella* Dublin.

Predloženi klinični podatki so pokazali, da je zdravilo Girolan učinkovito pri zdravljenju bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča *E. coli*, in kliničnih izbruhov zaradi bakterije *Salmonella* Dublin, kadar se daje v odmerku 40 000 i.e. apramicina na kilogram telesne mase (kar ustreza 72 mg zdravila/kg telesne mase) vsak dan pet dni zapored.

Piščanci

V podporo indikaciji za zdravljenje kolibaciloze, ki jo povzroča *E. coli*, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

Dokazali so, da je MIK_{90} evropskih izolatov bakterije *E. coli* za apramicin 8 µg/ml ali manj, delež odpornosti pri bakteriji *E. coli* piščančjega izvora proti apramicinu pa je bil pod 10%.

Predloženi klinični podatki so pokazali, da je zdravilo Girolan učinkovito pri zdravljenju kolibaciloze, ki jo povzroča *E. coli*, kadar se daje v odmerku 80 000 i.e. apramicina na kilogram telesne mase (kar ustreza 144 mg zdravila/kg telesne mase) vsak dan pet dni zapored.

Kar zadeva učinkovitost zdravila Girolan proti bakteriji *Salmonella*, je bilo ocenjeno, da se v skladu z Uredbo (EC) št. 1177/2006¹⁰ protimikrobna zdravila ne smejo uporabljati za nadzor in zdravljenje bakterije *Salmonella* pri perutnini, razen v izjemnih okoliščinah. Poleg tega Uredba (EU) št. 2016/429 („pravila o zdravju živali“)¹² določa, da lahko države članice izvedejo ukrepe glede uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini za naštete bolezni, da zagotovijo najučinkovitejše preprečevanje ali nadzor teh bolezni. Nadalje bo Evropska komisija sprejela delegirane akte v zvezi s spremembami in dopolnitvami zadevnega seznama. Bolezen bo vključena na seznam, če je že bila ocenjena v skladu s členom 7. V tem smislu je bila v nedavnem znanstvenem mnenju agencije EFSA (2017)¹³ ocenjena okužba z bakterijo *Salmonella* pri perutnini (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* in *Salmonella arizonae*) v skladu z merili zakona o zdravju živali. Glede na izvedeno oceno velja bakterija *Salmonella* kot primerna za uvrstitev na seznam ukrepov Unije, kot določa člen 5(3) pravil o zdravju živali. Glavne živalske vrste, ki bodo uvrščene, so vse vrste domače perutnine in divje vrste, predvsem vrste plojkokljunov in kur. Poročilo navaja, da se v razvitih državah protimikrobna zdravila v komercialnih jatah redko uporabljajo za zdravljenje okužb z bakterijami *Salmonella Pullorum* in *Salmonella Gallinarum*, saj ne odstranijo okužbe iz jat, namesto tega pa se uporabljajo drugi nadzorni ukrepi, kot so visoka raven biološke varnosti, omejitve gibanja in depopulacija. Zato je bila ta indikacija odstranjena.

Kunci

V podporo indikaciji za zdravljenje in metafilakso bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *E. coli*, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o občutljivosti *in vitro* ter klinične podatke, vključno s terenskimi študijami.

Navedeni podatki o MIK so pokazali, da je MIK_{90} za apramicin 3,5 µg/ml pri izolatih *E. coli* kunčjega izvora in da je delež odpornih sevov < 20%.

Predloženi klinični podatki so pokazali, da je zdravilo Girolan učinkovito pri zdravljenju bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča *E. coli*, kadar se daje v odmerku 20 000 i.e. apramicina na kilogram telesne mase (kar ustreza 36 mg zdravila/kg telesne mase) vsak dan pet dni zapored.

Ocena tveganja

Kar zadeva kakovost, je bila za zdravilo na podlagi starih podatkov o serijah določena ciljna jakost 552 000 i.e./g apramicinijevega sulfata. Vse navedbe „gramov apramicinske dejavnosti“ ali merilnih pripomočkov so bile odstranjene iz informacij o zdravilu. Poleg tega je bil rok uporabnosti skrajšan na 18 mesecev.

Ker odbor CVMP ni priporočil povečanja sheme odmerjanja in razširitve indikacij glede na večino odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, se pri ocenjevanju varnosti pri ciljnih živalskih vrstah in varnosti uporabnikov niso pojavila nova vprašanja. Usklajena opozorila in previdnostni ukrepi, predlagani v informacijah o zdravilu, so se šteli za primerne za zagotovitev varnosti uporabnikov zdravila.

Na voljo je bilo več študij o izločanju ostankov pri različnih ciljnih vrstah, ki so se med seboj razlikovale glede zanesljivosti podatkov, zasnovе študije in poročanja ter posledično glede izidov. Uskladitev karenc je temeljila na bolj izvedenih in najzanesljivejših študijah.

Morebitno tveganje za okolje ni bilo obravnavano kot del tega napotitvenega postopka. Ker se sheme odmerjanja in indikacije niso razširile, se izpostavljenost okolja zdravilni učinkovini ne poveča.

Tveganja, povezana z uporabo zdravila Girolan, so enaka kot pri običajnih protimikrobnih zdravilih, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil, tj. razvoj protimikrobne odpornosti pri ciljnih bakterijskih vrstah, razširjanje odpornih bakterij/dejavnikov odpornosti itd.

Čeprav ta tveganja niso bila nedvoumno ovrednotena, obstaja realna možnost vpliva na zdravje ljudi zaradi navzkrižne odpornosti proti gentamicinu in drugim snovem iz skupine aminoglikozidov. Bakterije človeka in živali imajo enake determinante odpornosti. Odpornost je lahko neposredno zaskrbljujoča, če se pojavi pri povzročiteljih zoonoz, kot sta *Campylobacter* in *Enterococcus*, ali če se je zmožna horizontalno prenesti na človeške bolezenske povzročitelje prek mobilnih genskih elementov. Svetovna zdravstvena organizacija (2017)¹⁴ navaja, da so aminoglikozidi ključnega pomena za zdravljenje določenih zoonotskih okužb pri ljudeh (kot so okužbe z bakterijami *Enterococcus*).

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Tveganje za razvoj odpornosti, ki bi lahko vplivalo na učinkovitost zdravila in splošno zdravje živali in ljudi, je omejeno:

- zaradi omejitve indikacij na tiste, ki so ustrezno utemeljene s podatki o učinkovitosti;
- ker usklajene informacije o zdravilu Girolan vsebujejo potrebne informacije za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravila.

Ocena in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Dokazali so, da je zdravilo Girolan in povezano ime Apralan učinkovito pri indikacijah pri zgoraj navedenih prašičih (odstavljenih prašičkih), teletih pred začetkom prežvekovanja, (pitovnih) piščancih in kuncih.

Tveganje za uporabnike je bilo ocenjeno kot nizko, informacije o zdravilu pa vsebujejo ustrezne informacije za zagotavljanje varnosti uporabnikov.

Določene so bile zadovoljive karence, ki zagotavljajo varnost potrošnikov.

Po proučitvi razlogov za napotitev in podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor CVMP ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem zdravila še naprej pozitivno ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu.

4. Postopek ponovne proučitve

Na podlagi mnenja odbora CVMP z dne 5. oktobra 2017 o tem napotitvenem postopku so imetniki dovoljenja za promet z zdravilom zahtevali ponovni pregled mnenja odbora CVMP.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so razloge za ponovni pregled predložili 18. decembra 2017.

Obseg ponovnega pregleda je bil rok uporabnosti zdravila pred prvim odprtjem, ki se je skrajšal s treh let na 18 mesecev. V podrobnih razlogih za ponovni pregled so imetniki dovoljenja za promet z

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

zdravilom zahtevali rok uporabnosti 24 mesecev, in sicer na podlagi podatkov o stabilnosti, ki so jih predložili med napotitvijo.

Podatki za 36 mesecev so bili predloženi za tri serije končnega zdravila, zapakiranega v končne vsebnike (plastenke, vrečke in vrečice dveh velikosti). Predloženi podatki torej vključujejo zadostno število serij za vsako vrsto vsebnika za celotno trajanje predlaganega roka uporabnosti. Časovne točke testiranja teh serij niso bile vse v skladu s trenutnimi smernicami, vendar so bili v vsakem primeru predloženi podatki za vsaj pet časovnih točk v obdobju študije stabilnosti, zato je mogoče ugotavljanje spreminjanja podatkov. Rezultate testov so predložili v obliki % ciljne vrednosti 552 000 i.e./g. Rezultati kažejo, da je končno zdravilo stabilno 36 mesecev brez bistvene spremembe vsebnosti zdravilne učinkovine. To podpira tudi statistična analiza, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki kaže, da se test sčasoma ne spreminja. Vendar pa za te študije stabilnosti niso predložili pogojev shranjevanja in zato ni jasno, ali so bile opravljene pri 25 °C/60% relativne vlažnosti, v skladu z zahtevami „Smernic o preskušanju stabilnosti obstoječih zdravilnih učinkovin in povezanih končnih zdravil (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)“¹⁵. Poglavje 6.4 dogovorjenega povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravilo navaja, da za zdravilo niso potrebni posebni pogoji shranjevanja. Odsotnost navodil za shranjevanje zdravila temelji na starih podatkih in je bila v posameznih državah članicah odobrena že pred napotitvijo. Med napotitvenim postopkom ni bilo predloženih podatkov o pospešenih testih. Ni jasno, ali so bili podatki o stabilnosti pridobljeni pod nadzorovanimi pogoji, vendar glede na odsotnost bistvenih sprememb vsebnosti zdravilne učinkovine in dejstvo, da je imelo zdravilo v preteklosti rok uporabnosti tri leta, veljajo podatki za zadostne, da podpirajo rok uporabnosti končnega zdravila dve leti, kot predlaga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Končni zaključki odbora CVMP po ponovnem pregledu

Po pregledu ustreznih informacij, predloženih v začetnem postopku ocenjevanja, in podrobnih razlogov za ponovni pregled, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor zaključil, da je treba predhodno mnenje odbora CVMP spremeniti na naslednji način:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 6.3

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.

Rok uporabnosti po razredčenju z vodo za pitje/mlečnim nadomestkom v skladu z navodili: 24 ur.

Za enoodmerna pakiranja (vrečice):

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

Za večodmerna pakiranja (plastenka in vrečka):

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je presodil, da je bil namen napotitve usklajitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in proučil vse predložene podatke,

je odbor CVMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravilo Girolan in povezano ime Apralan, navedeno v Prilogi I, za katero so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih

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

značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

(Izmišljeno ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini)

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko za prašiče, teleta, piščance in kunce

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g vsebuje:

Učinkovina:

Apramicin552.000 i.e.* (v obliki apramicinijevega sulfata)

* i.e. – mednarodne enote

Pomožne snovi:

Jih ni.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko.

Svetlo do srednje rjav zrnat prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči (odstavljeni prašički), teleta pred začetkom prežvekovanja, piščanci (brojlerji) in kunce.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Prašiči (odstavljeni prašički):

Zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Teleta pred začetkom prežvekovanja:

Zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, in kliničnih izbruhov, ki jih povzroča bakterija *Salmonella enterica*, subsp. *enterica*, serovar Dublin (*Salmonella* Dublin), občutljiva za apramicin. Zdravljenje mora temeljiti na predhodni potrditvi prisotnosti serovarjev rodu *Salmonella* ali vsaj na razpoložljivosti epidemioloških podatkov, ki potrjujejo prisotnost tega serovarja.

Piščanci:

Zdravljenje kolibaciloze, ki jo povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Kunci:

Zdravljenje in metafilaksa bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na apramicin.

Ne uporabite pri teletih s funkcionalnim vampom.

Ne uporabite pri živalih z ledvičnimi boleznimi.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Jih ni.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških informacijah o občutljivosti ciljnih bakterij.

Kadar se na kmetiji diagnosticira bakterija *Salmonella* Dublin, je treba razmisliti o nadzornih ukrepih, vključno s stalnim spremljanjem stanja bolezni, cepljenjem ter nadzorom biološke varnosti in gibanja. Treba je upoštevati nacionalne programe nadzora, kjer so na voljo.

Uporaba zdravila, ki odstopa od navodil v povzetku glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča pojavnost proti apramicinu odpornih bakterij ter zmanjša učinkovitost zdravljenja z aminoglikozidi zaradi možnosti navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na apramicin ali drug aminoglikozid naj se izogibajo stiku z zdravilom.

To zdravilo lahko po stiku s kožo ali očmi ali po vdihavanju povzroča draženje ali preobčutljivost. Med pripravo vode/mleka z dodanim zdravilom se izogibajte stiku z očmi, kožo in sluznicami ter vdihavanju prahu.

Pri ravnanju z zdravilom uporabljajte osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic, maske, zaščitnih očal in zaščitnih oblačil.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru stika z očmi prizadeti predel sperite z obilo vode. V primeru stika s kožo temeljito sperite z milom in vodo. Če draženje ne preneha, poiščite zdravniško pomoč.

V primeru nenamerne zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

V primeru pojava simptomov po izpostavljenosti, kot je kožni izpuščaj, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino. Otekanje obraza, ustnic in oči ali težave z dihanjem so resnejši simptomi, ki zahtevajo nujno zdravniško pomoč.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Niso znani.

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Prašiči:

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije pri svinjah ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Govedo:

Uporaba med brejostjo ali laktacijo ni predvidena.

Kunci:

Dokazali so, da imajo peroralni odmerki apramicina, ki se dajejo od 6. do 18. dneva brejosti (vključno z odmerki, manjšimi od terapevtskih), fetotoksičen učinek. Ne uporabite v obdobju brejosti.

Piščanci:

Ne uporabite pri kokoših nesnicah in v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aminoglikozidi lahko imajo negativen vpliv na delovanje ledvic. Dajanje aminoglikozidov živalim, ki imajo ledvično okvaro, ali v kombinaciji z učinkovinami, ki tudi vplivajo na delovanje ledvic, zato pomeni tveganje za zastrupitev.

Aminoglikozidi lahko povzročajo živčno-mišično blokado. Ta učinek je zato priporočljivo upoštevati, kadar zdravljenе živali prejmejo anestezijo.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Pot uporabe:

Za dajanje v vodo za pitje. Sistemi za napajanje morajo biti čisti in nezarjaveli, da se aktivnost ne zmanjša.

Pri teletih se zdravilo lahko daje z mlekom oziroma mlečnim nadomestkom.

Odmerjanje:

Prašiči:

Živalim dajajte 12.500 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 22,5 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 7 dni zapored.

Teleta:

Živalim dajajte 40.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 72 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

Piščanci:

Živalim dajajte 80.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 144 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

Kunci:

Živalim dajajte 20.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 36 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

Vnos vode z dodanim zdravilom je odvisen od kliničnega stanja živali. Koncentracijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba ustrezno prilagoditi, da je odmerek pravilen.

Čim natančneje je treba ugotoviti telesno maso živali, da ne pride do premajhnega odmerjanja.

Voda z dodanim zdravilom mora biti edini pitni vir. Vodo z dodanim zdravilom je treba zamenjati vsakih 24 ur. Rastopine v mleku in rekonstituiranem mlečnem nadomestku je treba pripraviti tik pred uporabo.

Živali z akutnim ali resnim kliničnim stanjem, ki ne morejo piti, morajo prejeti ustrezno parenteralno zdravljenje.

Količina zdravila (mg), ki jo je treba dodati 1 litru vode ali mleka, se določi po naslednji formuli:

$$\frac{\text{Odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)} \times \text{povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{Povprečni dnevni vnos vode (l/žival)}} = \text{mg zdravila na liter vode za pitje/mleka}$$

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

Prašiči: prašiči so z vodo za pitje 28 dni prejeli do devetkrat večji odmerek od priporočenega, ne da bi se pojavile neželene reakcije.

Teleta: teleta so pet dni vsak dan prejela apramicin z mlečnim nadomestkom v odmerkih do 120 mg/kg telesne mase. Toksičnega učinka ni bilo.

Piščanci: ko so piščanci prejeli enkratni peroralni odmerek 1.000 mg/kg telesne mase, ni prišlo do nobenega smrtnega primera. Piščanci so 15 dni prejeli do petkrat večji odmerek od priporočenega, ne da bi se pojavile neželene reakcije.

Morebitno zastrupitev lahko prepoznamo po naslednjih simptomih: mehko blato, driska, bruhanje (hujšanje, anoreksija in podobno), ledvična okvara in učinki na centralni živčni sistem (zmanjšana aktivnost, izguba refleksov, konvulzije ipd).

Ne prekoračite priporočenega odmerka.

4.11 Karenca

Prašiči:

Meso in organi: nič dni.

Teleta:

Meso in organi: 28 dni.

Piščanci:

Meso in organi: nič dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi. Ne uporabite v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

Kunci:

Meso in organi: nič dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za lokalno zdravljenje infekcijskih bolezni črevesne sluznice, antibiotiki.

Oznaka ATC vet: QA07AA92.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Apramicin je širokospektralni baktericidni aminoglikozidni antibiotik, katerega delovanje je posledica vezave na podenoto ribosoma 30 S, s čimer preprečuje sintezo beljakovin in poruši permeabilnost bakterijskih membran. Apramicin deluje proti gram negativnim bakterijam (*Salmonella* in *Escherichia coli*).

Mehanizmi odpornosti: z odpornostjo proti apramicinu so povezali različne encime aminoglikozid-3-N-acetiltransferaze (AAC-3). Ti encimi omogočajo različne vrste navzkrižne odpornosti proti drugim aminoglikozidom. Nekateri sevi bakterije *Salmonella* Typhimurium DT104 poleg odpornosti proti beta-laktamom, streptomycinu, tetraciklinom in sulfonamidom vsebujejo tudi konjugativni plazmid, ki omogoča odpornost proti apramicinu. Na odpornost proti apramicinu lahko vplivata koselekcija (opisali so, da je v družini *Enterobacteriaceae* odpornost proti apramicinu vsebovana na istem mobilnem genetskem elementu kot druge determinante odpornosti) in navzkrižna odpornost (npr. z gentamicinom).

Pri večini aminoglikozidov je kromosomsko kodirana odpornost minimalna.

5.2 Farmakokinetični podatki

Peroralno dajanje apramicina je namenjeno za protimikrobno delovanje v črevesju; apramicin se slabo absorbira, vendar je absorpcija pri mladih živalih in živalih z okrnjeno črevesno pregrado lahko večja.

Absorpcija:

Absorpcija pri novorojenih živalih je lahko velika, vendar se v prvih tednih življenja hitro zmanjšuje.

Teleta. Ravni v serumu so najvišje po približno 6 urah in po peroralnem dajanju 40 mg apramicina/kg telesne mase dosežejo vrednost 2,4 µg/ml.

Porazdelitev, biotransformacija in izločanje:

Apramicin se večinoma izloča z blatom v aktivni obliki, manjši del pa z urinom.

Prašiči: Presnova apramicina v telesu živali je zelo majhna.

Po dajanju s ^{14}C označenega apramicina 10-kilogramskim prašičem so 83% s ^{14}C označenega apramicina ugotovili v blatu in 4% v urinu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.

Rok uporabnosti po razredčenju z vodo za pitje/mlečnim nadomestkom v skladu z navodili: 24 ur.

Za enoodmerna pakiranja (vrečke):

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

Za večodmerna pakiranja (plastenka in vreča):

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Štirislojna vrečka iz polietilen tereftalata (PET)/polietilena/aluminijaste folije/ionomera Surllyn, toplotno zavarjena pod pritiskom. Ena vrečka vsebuje 1×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 1,8 g zdravila. Vrečke so zapakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 50 vrečk.

Štirislojna vrečka iz polietilen tereftalata (PET)/polietilena/aluminijaste folije/ionomera Surllyn, toplotno zavarjena pod pritiskom. Ena vrečka vsebuje 2×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 3,6 g zdravila. Vrečke so zapakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 50 vrečk.

Plastenka iz polietilena visoke gostote z navojno zaporko iz polipropilena. Ena plastenka vsebuje 50×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 91 g zdravila.

Laminirana papirnata vreča z ravnim dnom, toplotno zavarjena s čeljustmi pod pritiskom. Ena vreča vsebuje 1.000×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 1.812 g zdravila.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica.

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni država članica.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Izpolni država članica.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla (vrečka)****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

<Izmišljeno ime>

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko za prašiče, teleta, piščance in kunce

Apramicin(ijev) (sulfat)

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

1 g vsebuje 552.000 i.e. apramicina (v obliki apramicinijevega sulfata)

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko

4. VELIKOST PAKIRANJA

50 vrečk

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči, teleta, piščanci in kunci.

6. INDIKACIJA(E)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:

Prašiči:

Meso in organi: nič dni.

Teleta:

Meso in organi: 28 dni.

Piščanci:

Meso in organi: nič dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi. Ne uporabite v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

Kunci:
Meso in organi: nič dni.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}
Razredčeno zdravilo uporabite v 24 urah.
Odprto uporabite takoj.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izpolni država članica.

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Vrečka

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime>

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko za prašiče, teleta, piščance in kunce

Apramicin(ijev) (sulfat)

2. KOLIČINA UČINKOVIN(E)

1 g vsebuje 552.000 i.e. apramicina (v obliki apramicinijevega sulfata)

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV

1 x 10⁶ i.e.

2 x 10⁶ i.e.

4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

Karenca:

Prašiči:

Meso in organi: nič dni.

Teleta:

Meso in organi: 28 dni.

Piščanci:

Meso in organi: nič dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi. Ne uporabite v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

Kunci:

Meso in organi: nič dni.

6. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

Razredčeno zdravilo uporabite v 24 urah.

Odprto uporabite takoj.

8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI – KOMBINIRANO OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Plastenka (knjižica) in vreča (označevanje)

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: *izpolni država članica*.

Proizvajalec odgovoren za sproščanje serij: *izpolni država članica*.

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime>

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko za prašiče, teleta, piščance in kunce

Apramicin(ijev) (sulfat)

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN

1 g vsebuje 552.000 i.e. apramicina (v obliki apramicinijevega sulfata)

Svetlo do srednje rjav zrnat prašek.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko

5. VELIKOST PAKIRANJA

50 x 10⁶ i.e. (plastenka)

1.000 x 10⁶ i.e. (vreča)

6. INDIKACIJE

Prašiči (odstavljeni prašički):

Zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Teleta pred začetkom prežvekovanja:

Zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, in kliničnih izbruhov, ki jih povzroča bakterija *Salmonella enterica*, subsp. *enterica*, serovar Dublin (*Salmonella* Dublin), občutljiva za apramicin. Zdravljenje mora temeljiti na predhodni potrditvi prisotnosti serovarjev rodu *Salmonella* ali vsaj na razpoložljivosti epidemioloških podatkov, ki potrjujejo prisotnost tega serovarja.

Piščanci:

Zdravljenje kolibaciloze, ki jo povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Kunci:

Zdravljenje in metafilaksa bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.

7. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na apramicin.
Ne uporabite pri teletih s funkcionalnim vampom.
Ne uporabite pri živalih z ledvičnimi boleznimi.

8. NEŽELENI UČINKI

Niso znani.
Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

9. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči (odstavljeni prašički), teleta pred začetkom prežvekovanja, piščanci (brojlerji) in kunci.

10. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Pot uporabe:

Za dajanje v vodo za pitje. Sistemi za napajanje morajo biti čisti in nezarjaveli, da se aktivnost ne zmanjša.

Pri teletih se zdravilo lahko daje z mlekom oziroma mlečnim nadomestkom.

Odmerjanje:

Prašiči:

Živalim dajajte 12.500 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 22,5 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 7 dni zapored.

Teleta:

Živalim dajajte 40.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 72 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

Piščanci:

Živalim dajajte 80.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 144 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

Kunci:

Živalim dajajte 20.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 36 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

11. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Vnos vode z dodanim zdravilom je odvisen od kliničnega stanja živali. Koncentracijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba ustrezno prilagoditi, da je odmerek pravilen.
Čim natančneje je treba ugotoviti telesno maso živali, da ne pride do premajhnega odmerjanja.
Voda z dodanim zdravilom mora biti edini pitni vir. Vodo z dodanim zdravilom je treba zamenjati vsakih 24 ur. Raztopine v mleku in rekonstituiranem mlečnem nadomestku je treba pripraviti tik pred uporabo.

Živali z akutnim ali resnim kliničnim stanjem, ki ne morejo piti, morajo prejeti ustrezno parenteralno zdravljenje.

Količina zdravila (mg), ki jo je treba dodati 1 litru vode ali mleka, se določi po naslednji formuli:

$$\frac{\text{Odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)} \times \text{povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{Povprečni dnevni vnos vode (l/žival)}} = \text{mg zdravila na liter vode za pitje/mleka}$$

12. KARENCA

Karenca:

Prašiči:

Meso in organi: nič dni.

Teleta:

Meso in organi: 28 dni.

Piščanci:

Meso in organi: nič dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi. Ne uporabite v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

Kunci:

Meso in organi: nič dni.

13. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojninu po EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

14. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških informacijah o občutljivosti ciljnih bakterij.

Kadar se na kmetiji diagnosticira bakterija *Salmonella* Dublin, je treba razmisliti o nadzornih ukrepih, vključno s stalnim spremljanjem stanja bolezni, cepljenjem ter nadzorom biološke varnosti in gibanja. Treba je upoštevati nacionalne programe nadzora, kjer so na voljo.

Uporaba zdravila, ki odstopa od navodil v povzetku glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča pojavnost proti apramicinu odpornih bakterij ter lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z aminoglikozidi zaradi možnosti navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Osebe z znano preobčutljivostjo na apramicin ali drug aminoglikozid naj se izogibajo stiku z zdravilom.

To zdravilo lahko po stiku s kožo ali očmi ali po vdihavanju povzroča draženje ali preobčutljivost. Med pripravo vode/mleka z dodanim zdravilom se izogibajte stiku z očmi, kožo in sluznicami ter vdihavanju prahu.

Pri ravnanju z zdravilom uporabljajte osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic, maske, zaščitnih očal in zaščitnih oblačil.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru stika z očmi prizadeti predel sperite z obilo vode. V primeru stika s kožo temeljito sperite z milom in vodo. Če draženje ne preneha, poiščite zdravniško pomoč.

V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

V primeru pojava simptomov po izpostavljenosti, kot je kožni izpuščaj, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino. Otekanje obraza, ustnic in oči ali težave z dihanjem so resnejši simptomi, ki zahtevajo nujno zdravniško pomoč.

Brejest in laktacija:

Prašiči:

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije pri svinjah ni bila ugotovljena. Uporabljajte le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Govedo:

Uporaba med brejostjo ali laktacijo ni predvidena.

Kunci:

Dokazali so, da imajo peroralni odmerki apramicina, ki se dajejo od 6. do 18. dneva brejosti (vključno z odmerki, manjšimi od terapevtskih), fetotoksičen učinek. Ne uporabite v obdobju brejosti.

Nesnost:

Piščanci:

Ne uporabite pri kokoših nesnicah in v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aminoglikozidi lahko imajo negativen vpliv na delovanje ledvic. Dajanje aminoglikozidov živalim, ki imajo ledvično okvaro, ali v kombinaciji z učinkovinami, ki tudi vplivajo na delovanje ledvic, zato pomeni tveganje za zastrupitev.

Aminoglikozidi lahko povzročajo živčno-mišično blokado. Ta učinek je zato priporočljivo upoštevati, kadar zdravljene živali prejmejo anestezijo.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Prašiči: prašiči so z vodo za pitje 28 dni prejeli do devetkrat večji odmerek od priporočenega, ne da bi se pojavile neželene reakcije.

Teleta: teleta so pet dni vsak dan prejela apramicin z mlečnim nadomestkom v odmerkih do 120 mg/kg telesne mase. Toksičnega učinka ni bilo.

Piščanci: ko so piščanci prejeli enkratni peroralni odmerek 1.000 mg/kg telesne mase, ni prišlo do nobenega smrtnega primera. Piščanci so 15 dni prejeli do petkrat večji odmerek od priporočenega, ne da bi se pojavile neželene reakcije.

Morebitno zastrupitev lahko prepoznamo po naslednjih simptomih: mehko blato, driska, bruhanje (hujšanje, anoreksija in podobno), ledvična okvara in učinki na centralni živčni sistem (zmanjšana aktivnost, izguba refleksov, konvulzije ipd).

Ne prekoračite priporočenega odmerka.

Inkompatibilnosti:

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

15. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.
Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

16. DATUM ZADNJE ODOBREDITVE OZNAČEVANJA

<DD/MM/LLLL>

Izpolni država članica.

17. DRUGE INFORMACIJE

Vrsta ovojnine in vsebina:

Štirislojna vrečka iz polietilen tereftalata (PET)/polietilena/aluminijaste folije/ionomera Surlyn, toplotno zavarjena pod pritiskom. Ena vrečka vsebuje 1×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 1,8 g zdravila. Vrečke so zapakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 50 vrečk.

Štirislojna vrečka iz polietilen tereftalata (PET)/polietilena/aluminijaste folije/ionomera Surlyn, toplotno zavarjena pod pritiskom. Ena vrečka vsebuje 2×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 3,6 g zdravila. Vrečke so zapakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 50 vrečk.

Plastenka iz polietilena visoke gostote z navojno zaporko iz polipropilena. Ena vrečka vsebuje 50×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 91 g zdravila.

Laminirana papirnata vreča z ravnim dnom, toplotno zavarjena s čeljustmi pod pritiskom. Ena vreča vsebuje 1.000×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 1.812 g zdravila.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

18. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

19. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

20. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

Razredčeno zdravilo uporabite v 24 urah.

Odrpno uporabite v 28 dneh.

21. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

22. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

(vrečka)

NAVODILO ZA UPORABO:

(Izmišljeno ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini)

Prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko za prašiče, teleta, piščance in kunce

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: izpolni država članica.

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij: izpolni država članica.

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime>

552.000 i.e. prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko za prašiče, teleta, piščance in kunce

Apramicin(ijev) (sulfat)

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN

1 g vsebuje 552.000 i.e. apramicina (v obliki apramicinijevega sulfata)

Svetlo do srednje rjav zrnat prašek.

4. INDIKACIJA(E)

Prašiči (odstavljeni prašički):

Zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Teleta pred začetkom prežvekovanja:

Zdravljenje bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, in kliničnih izbruhov, ki jih povzroča bakterija *Salmonella enterica*, subsp. *enterica*, serovar Dublin (*Salmonella* Dublin), občutljiva za apramicin. Zdravljenje mora temeljiti na predhodni potrditvi prisotnosti serovarjev rodu *Salmonella* ali vsaj na razpoložljivosti epidemioloških podatkov, ki potrjujejo prisotnost tega serovarja.

Piščanci:

Zdravljenje kolibaciloze, ki jo povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Kunci:

Zdravljenje in metafilaksa bakterijskega enteritisa, ki ga povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva za apramicin.

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na apramicin.

Ne uporabite pri teletih s funkcionalnim vampom.

Ne uporabite pri živalih z ledvičnimi boleznimi.

6. NEŽELENI UČINKI

Niso znani.

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči (odstavljeni prašički), teleta pred začetkom prežvekovanja, piščanci (brojlerji) in kunci.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Pot uporabe:

Za dajanje v vodo za pitje. Sistemi za napajanje morajo biti čisti in nezarjaveli, da se aktivnost ne zmanjša.

Pri teletih se zdravilo lahko daje z mlekom oziroma mlečnim nadomestkom.

Odmerjanje:

Prašiči:

Živalim dajajte 12.500 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 22,5 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 7 dni zapored.

Teleta:

Živalim dajajte 40.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 72 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

Piščanci:

Živalim dajajte 80.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 144 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

Kunci:

Živalim dajajte 20.000 i.e. apramicinijevega sulfata na kilogram telesne mase (kar ustreza 36 mg zdravila/kg telesne mase) na dan 5 dni zapored.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Vnos vode z dodanim zdravilom je odvisen od kliničnega stanja živali. Koncentracijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba ustrezno prilagoditi, da je odmerek pravilen.

Čim natančneje je treba ugotoviti telesno maso živali, da ne pride do premajhnega odmerjanja.

Voda z dodanim zdravilom mora biti edini pitni vir. Vodo z dodanim zdravilom je treba zamenjati vsakih 24 ur. Raztopine v mleku in rekonstituiranem mlečnem nadomestku je treba pripraviti tik pred uporabo.

Živali z akutnim ali resnim kliničnim stanjem, ki ne morejo piti, morajo prejeti ustrezno parenteralno zdravljenje.

Količina zdravila (mg), ki jo je treba dodati 1 litru vode ali mleka, se določi po naslednji formuli:

$$\frac{\text{Odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)} \times \text{povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{Povprečni dnevni vnos vode (l/žival)}} = \text{mg zdravila na liter vode za pitje/mleka}$$

10. KARENCA

Karenca:

Prašiči:

Meso in organi: nič dni.

Teleta:

Meso in organi: 28 dni.

Piščanci:

Meso in organi: nič dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi. Ne uporabite v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

Kunci:

Meso in organi: nič dni.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini po EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: uporabite takoj.

Rok uporabnosti po razredčenju z vodo za pitje/mlečnim nadomestkom v skladu z navodili: 24 ur.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških informacijah o občutljivosti ciljnih bakterij.

Kadar se na kmetiji diagnosticira bakterija *Salmonella* Dublin, je treba razmisliti o nadzornih ukrepih, vključno s stalnim spremljanjem stanja bolezni, cepljenjem ter nadzorom biološke varnosti in gibanja. Treba je upoštevati nacionalne programe nadzora, kjer so na voljo.

Uporaba zdravila, ki odstopa od navodil v povzetku glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča pojavnost proti apramicinu odpornih bakterij ter zmanjša učinkovitost zdravljenja z aminoglikozidi zaradi možnosti navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Osebe z znano preobčutljivostjo na apramicin ali drug aminoglikozid naj se izogibajo stiku z zdravilom.

To zdravilo lahko po stiku s kožo ali očmi ali po vdihavanju povzroča draženje ali preobčutljivost. Med pripravo vode/mleka z dodanim zdravilom se izogibajte stiku z očmi, kožo in sluznicami ter vdihavanju prahu.

Pri ravnanju z zdravilom uporabljajte osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic, maske, zaščitnih očal in zaščitnih oblačil.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru stika z očmi prizadeti predel sperite z obilo vode. V primeru stika s kožo temeljito sperite z milom in vodo. Če draženje ne preneha, poiščite zdravniško pomoč.

V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

V primeru pojava simptomov po izpostavljenosti, kot je kožni izpuščaj, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino. Otekanje obraza, ustnic in oči ali težave z dihanjem so resnejši simptomi, ki zahtevajo nujno zdravniško pomoč.

Brežost in laktacija:

Prašiči:

Varnost zdravila v obdobju brežosti in laktacije pri svinjah ni bila ugotovljena. Uporabljajte le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Govedo:

Uporaba med brežostjo ali laktacijo ni predvidena.

Kunci:

Dokazali so, da imajo peroralni odmerki apramicina, ki se dajejo od 6. do 18. dneva brežosti (vključno z odmerki, manjšimi od terapevtskih), fetotoksičen učinek. Ne uporabite v obdobju brežosti.

Nesnost:

Piščanci:

Ne uporabite pri kokoših nesnicah in v obdobju štirih tednov pred začetkom obdobja nesnosti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aminoglikozidi lahko imajo negativen vpliv na delovanje ledvic. Dajanje aminoglikozidov živalim, ki imajo ledvično okvaro, ali v kombinaciji z učinkovinami, ki tudi vplivajo na delovanje ledvic, zato pomeni tveganje za zastrupitev.

Aminoglikozidi lahko povzročajo živčno-mišično blokado. Ta učinek je zato priporočljivo upoštevati, kadar zdravljene živali prejmejo anestezijo.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Prašiči: prašiči so z vodo za pitje 28 dni prejeli do devetkrat večji odmerek od priporočenega, ne da bi se pojavile neželene reakcije.

Teleta: teleta so pet dni vsak dan prejela apramicin z mlečnim nadomestkom v odmerkih do 120mg/kg telesne mase. Toksičnega učinka ni bilo.

Piščanci: ko so piščanci prejeli enkratni peroralni odmerek 1.000 mg/kg telesne mase, ni prišlo do nobenega smrtnega primera. Piščanci so 15 dni prejeli do petkrat večji odmerek od priporočenega, ne da bi se pojavile neželene reakcije.

Morebitno zastrupitev lahko prepoznamo po naslednjih simptomih: mehko blato, driska, bruhanje (hujšanje, anoreksija in podobno), ledvična okvara in učinki na centralni živčni sistem (zmanjšana aktivnost, izguba refleksov, konvulzije ipd).

Ne prekoračite priporočenega odmerka.

Inkompatibilnosti:

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

<DD/MM/YYYY>

Izpolni država članica

15. DRUGE INFORMACIJE

Vrsta ovojnine in vsebina:

Štirislojna vrečka iz polietilen tereftalata (PET)/polietilena/aluminijaste folije/ionomera Surlyn, toplotno zavarjena pod pritiskom. Ena vrečka vsebuje 1×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 1,8 g zdravila. Vrečke so zapakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 50 vrečk.

Štirislojna vrečka iz polietilen tereftalata (PET)/polietilena/aluminijaste folije/ionomera Surlyn, toplotno zavarjena pod pritiskom. Ena vrečka vsebuje 2×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 3,6 g zdravila. Vrečke so zapakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 50 vrečk.

Plastenka iz polietilena visoke gostote z navojno zaporko iz polipropilena. Ena vrečka vsebuje 50×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 91 g zdravila.

Laminirana papirnata vreča z ravnim dnom, toplotno zavarjena s čeljustmi pod pritiskom. Ena vreča vsebuje 1.000×10^6 i.e. apramicinijevega sulfata oziroma 1.812 g zdravila.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.