

Bilaga I

**Förteckning över namn, läkemedelsform, styrka för
veterinärmedicinska läkemedel, djurarter,
administreringsvägar, innehavare av godkännanden för
försäljning i medlemsstaterna**

Medlemsstater EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurarter	Administreringsväg
Danmark	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat 333 mg/ml motsvarande apramycin 230 mg/ml	Pulver för användning i dricksvatten	Kalvar, grisar	Oral
Frankrike	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUVABLE	Apramycinsulfat	1 g pulver innehåller 1 g apramycin (som sulfat)	Pulver för dryckeslösning	Kalvar, grisar, kaniner	Oral
Tyskland	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)	Apramycinsulfat	1 g pulver innehåller 500 mg apramycin som apramycinsulfat i 2,2 ml lösning motsvarande 1 g pulver	Pulver för användning i dricksvatten	Grisar (griskultingar och gödgrisar)	Oral
Irland	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycinsulfat	100% w/w	Pulver för oral lösning	Kalvar, grisar, kycklingar	Oral

Medlemsstater EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurarter	Administreringsväg
Italien	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	Apramycinsulfat	100 g pulver innehåller 100 g apramycinsulfat	Pulver för oral lösning	Grisar, gödkycklin gar, kaniner	Oral
Portugal	Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fracção A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Apralan Pó para solução oral para administração na água de bebida para vitelos, suínos e frangos	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat motsvarande 50 g apramycinaktivitet per flaska. Apramycinsulfat motsvarande 1 000 g apramycinaktivitet per påse.	Pulver för oral lösning	Kalvar, grisar, kycklingar	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat motsvarande 50 g apramycinaktivitet per flaska. Apramycinsulfat motsvarande 1 000 g apramycinaktivitet per påse.	Pulver för oral lösning	Nötkreatur, grisar, kycklingar, kaniner	Oral
Nederländerna	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramycinsulfat	100 %	Pulver för oral administrering	Diande kalvar, grisar, gödkycklin gar	Oral

Medlemsstater EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurarter	Administreringsväg
Storbritannien	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramycinsulfat	Apramycinsulfat motsvarande 50 g apramycinaktivitet per flaska. Apramycinsulfat motsvarande 1 g apramycinaktivitet per påse. Apramycinsulfat motsvarande 1 000 g apramycinaktivitet per påse.	Pulver för oral lösning	Kalvar, grisar, kycklingar	Oral

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Girolan och associerat namn Apralan (se bilaga I)

1. Inledning

Girolan och associerat namn Apralan är ett pulver för användning i dricksvatten/mjölk som innehåller apramycinsulfat som aktiv substans. Apramycin är ett bredspektrum-aminocyclitolantibiotikum som produceras av en stam av *Streptomyces tenebrarius*. Apramycin är bakteriedödande vid minsta inhibitoriska koncentrationer (MIC) och är effektivt mot både gramnegativa och grampositiva bakterier och en del stammar av mykoplasma.

Den 24 juni 2016 skickade Spanien en hänskjutningsanmälan i enlighet med artikel 34 i direktiv 2001/82/EG till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för Girolan och associerat namn Apralan. Hänskjutningsanmälan byggde på farhågor över avvikande nationella beslut inom EU:s medlemsstater som har medfört avvikelser i produktinformationen vad gäller t.ex. målarter, indikationer för användning, dosering (dos och behandlingstid) och karenstider. Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ombads att uttala sig i denna fråga och att harmonisera produktinformationen till Girolan och associerat namn Apralan (nedan kallat Girolan).

2. Diskussion om tillgängliga data

CVMP konstaterade att den aktiva substansen genomgående angavs som "g av apramycinaktivitet" i produktinformationen till Girolan. Detta ansågs inte vara godtagbart då den aktiva substansens styrka ska anges i IU/g produkt, eftersom analysen bestäms med hjälp av en mikrobiologisk metod. Baserat på historiska tillverkningsuppgifter fastställdes målstyrkan 552 000 IU/g apramycin och alla hänvisningar till "g av apramycinaktivitet" i produktinformationen ersattes med motsvarande i IU/g produkt. I vissa medlemsstater godkändes dessutom en mätanordning för administrering av Girolan. Detta ansågs heller inte vara godtagbart, eftersom dosering efter produktvikt ansågs vara det bästa för dosens reproducerbarhet, varför alla hänvisningar till mätanordningen ströks från produktinformationen. Med hänsyn till de angivna uppgifterna och i överensstämmelse med "Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)"¹, förkortades det veterinärmedicinska läkemedlets hållbarhet i öppnad förpackning, som var 3 år, till 18 månader.

Svin (avvanda smågrisar)

Svin har godkänts som målart för alla produkter som berörs av detta hänskjutningsförfarande, liksom den föreslagna indikationen "Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* som är känsliga för apramycin." Som stöd tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

MIC₉₀-värden från en stor paneuropeisk studie har beräknats för apramycin mot *E. coli* från svin till att vara 16 µg/ml. Dessa data överensstämmer med den publicerade litteraturen. Ett gränsvärde av vildtyp på ≥ 32 µg/ml för *E. coli* av svinursprung har föreslagits. Aktuella data från kliniska isolat från olika europeiska länder visade att den resistenta andelen av *E. coli* mot apramycin ökar. Enligt vissa studier låg resistensen på 38 procent (MIC-data) eller högre för diskdiffusion (upp till 82,1 procent).

Vad gäller fältstudier tillhandahölls tjugotre prövningar som använt Girolan lösligt pulver vid behandling av kolibacillos efter avvänjningen. Dessa prövningar utfördes i Förenade kungariket, Grekland, Italien, Spanien, USA och Kanada. I studierna analyserades effekten av apramycindoser

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

mellan 3,45 mg/kg kroppsvikt/dag och 75 mg/kg kroppsvikt/dag, via dricksvattnet, under 3, 5 eller 7 dagar i följd. Apramycin visade sig vara effektivt uppmätt genom viktökning, förbättrad fodereffektivitet, minskad mortalitet och minskning av diarréns svårighetsgrad och kliniska sjukdomstecken. Daglig administrering av apramycin vid en dos på 12 500 IU apramycin per kg kroppsvikt (motsvarande 22,5 mg produkt/kg kroppsvikt), via dricksvattnet under sju dagar visade sig vara en effektiv metod för bekämpning av kolibacillos efter avvänjning hos smågrisar.

Det bör noteras att Girolan i vissa medlemsstater också har godkänts för användning mot *Salmonella* hos svin, men att innehavaren av godkännande för försäljning beslutade att avlägsna denna indikation då den inte kunde understödjas. CVMP accepterade denna borttagning av *Salmonella*.

Vad gäller karenstiden visade uppgifterna om reduktion av rests substanser att apramycin i allmänhet inte absorberas väl från tarmen efter oral administrering, vilket stämmer med informationen i den publicerade litteraturen. Den föreslagna karenstiden på noll dagar för kött och slaktbiprodukter från svin ansågs därför godtagbar.

Kalvar, ej idisslande

Kalvar har godkänts i Danmark, Frankrike, Förenade kungariket, Irland, Nederländerna, Portugal och Spanien. Till stöd för den föreslagna indikationen "Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* och kliniska utbrott på grund av *Salmonella enterica* underart *enterica* serotyp Dublin som är känsliga för apramycin", tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

MIC₉₀-värden från en stor paneuropeisk studie har beräknats för apramycin mot *E. coli* från kalvar till att vara 16 µg/ml. Dessa data överensstämmer med informationen i den publicerade litteraturen. Ett gränsvärde av vildtyp på ≥ 32 µg/ml för *E. coli* med nötkreatur som ursprung har föreslagits. Ytterligare data av kliniska isolat från olika europeiska länder visade att den resistenta andelen av *E. coli* mot apramycin har stigit till 12 procent.

Samtidigt som *Salmonella*-stammar i allmänhet ansågs känsliga för apramycin (MIC ≤ 16 µg/ml) bör det noteras att behandling med apramycin endast bör sättas in vid utbrott av *Salmonella* med kliniska sjukdomstecken (hos kalvar, orsakade av *Salmonella* Dublin). Ytterligare data som tillhandahölls 2014 visar att *Salmonella* Dublin främst var känslig för apramycin (96,5 procent av isolaten var känsliga för samtliga antimikrobiella ämnen i panelen, inräknat apramycin).

Sju provningar utfördes som ett blindförsök i Förenade kungariket, Grekland, Italien och Spanien. I dessa studier ingick cirka en vecka gamla hankalvar som naturligt infekterats med *E. coli* och/eller *Salmonella* spp. Apramycin administrerades vid dosen 0, 20, och 40 mg apramycinaktivitet per kg kroppsvikt en gång per dag under 5 dagar i följd. Varje dag genomgick samtliga kalvar en fullständig klinisk undersökning under åtminstone den första veckan av varje provning. Apramycin administrerat oralt till kalvar en gång per dag under fem dagar vid 20 mg apramycin/kg kroppsvikt eller 40 mg apramycin/kg kroppsvikt var effektivt när det gällde att sänka mortaliteten. Överlevande kalvar i den obehandlade kontrollgruppen ökade inte i vikt under tolvdagarsperioden medan överlevande i de behandlade grupperna uppvisade signifikanta genomsnittliga dagliga viktökningar. Den sammanlagda kliniska poängen i gruppen 40 mg apramycin/kg kroppsvikt förbättrades snabbare än i gruppen 20 mg apramycin/kg kroppsvikt vilken förbättrades snabbare än gruppen 0 mg apramycin/kg kroppsvikt. Alla bakterier som isolerades från behandlade och obehandlade djur var känsliga för 16 µg/ml eller mindre av apramycin. Oral administrering av apramycin vid 20 mg/kg kroppsvikt eller vid 40 mg/kg kroppsvikt under fem dagar i följd visade sig vara effektivt vid behandling av kolibacillos och salmonellos hos unga kalvar under fältförhållanden.

För *Salmonella* utfördes en serie på tjugotvå ytterligare experiment på kalvar, där 15 var terapeutiska och 12 profylaktiska. I dessa studier ingick en till tre dagar gamla kalvar som experimentellt prövats

med antingen *Salmonella* Dublin eller *Salmonella typhimurium*, de vanligaste serotyperna av *Salmonella* spp. hos nötkreatur. Doseringarna av använd apramycinbas eller apramycinsulfat var 0, 5,5, 11, 22 och/eller 44 mg/kg kroppsvikt/dag under 5 eller 10 dagar i följd. Mortalitet var det främsta kriteriet för effekt. Enligt resultaten från dessa provningar har apramycinsulfat och apramycinbas samma verkan vid både behandling och förebyggande av experimentell salmonellos hos kalvar. Behandling gav ett nästan linjärt dos/responsförhållande i procent överlevnad för apramycindoseringar upp till 22 mg/kg kroppsvikt. Det visades att 22 till 44 mg apramycin per kg kroppsvikt under 5–10 dagar i följd ledde till en effektiv terapi mot experimentell salmonellos hos kalvar.

CVMP ansåg att användningen av antimikrobiella medel vid *Salmonella* skulle öka selektionstrycket och potentiellt främja spridningen av antimikrobiell resistens. Också värdanpassade serotyper (t.ex. *Salmonella* Dublin) skulle kunna orsaka sjukdom hos människor (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³), varför man vid användningen av antimikrobiella medel till livsmedelsproducerande djur bör beakta den zoonotiska rollen av *Salmonella* och följderna för folkhälsan (Efsa och ECDC, 2016⁴). Även om det är känt att *Salmonella* Dublin är en mindre vanlig orsak till salmonellos hos människa kan infektionen vara allvarlig.

De senaste publikationerna i den vetenskapliga litteraturen visar dock att sjukdomen finns hos nötkreatur i Europa, t.ex. i Irland (O'Leary, 2014⁵) och Förenade kungariket (Henderson and Mason, 2017⁶). Apramycin har visat sig vara effektivt vid behandlingen av infektioner med *Salmonella* hos kalvar, där användningen minskade mortaliteten och därför kan motiveras med hänvisning till djurskyddet. Dessutom ansågs det lämpligare att använda apramycin än den potentiella användningen av mer kritiska antimikrobiella medel såsom fluorokinoloner. CVMP fann att det därför var motiverat att behålla indikation för *Salmonella* Dublin för Girolan. I samband med detta fann man att följande mening behövde läggas till i avsnitt 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder för djur" i produktresumén: "När en diagnos av *Salmonella* Dublin ställs på gården bör kontrollåtgärder övervägas, inräknat löpande övervakning av sjukdomsstatus, vaccination, biosäkerhet och kontroll av förflyttningar. Nationella kontrollprogram bör följas i befintliga fall."

Den avtalade harmoniserade dosen för båda indikationerna var 40 000 IU apramycin per kg kroppsvikt (motsvarande 72 mg produkt/kg kroppsvikt), dagligen under 5 dagar i följd.

Vad gäller karenstiden ansågs bara en av alla tillhandahållna studier av reduktion av rests substanser vara lämplig för statistisk analys. Dosering, administreringsväg och administreringsintervall motsvarar dem som föreslogs i produktinformationen. Från denna studie har en karenstid på 28 dagar fastställts för kalvkött och slaktbiprodukter, vilket stöds av övriga tillhandahållna referenser.

Kyckling

Kyckling har godkänts i Förenade kungariket, Irland, Italien, Nederländerna, Portugal och Spanien. Den föreslagna indikationen var "Behandling av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* och inte zoonotiska *Salmonella* (*Salmonella pullorum* och *Salmonella gallinarum*) som är känsliga för apramycin". Till stöd för denna indikation tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning in vitro-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

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

I olika europeiska övervakningsprogram var *E. coli*-isolat från kyckling känsliga för apramycin. MIC₉₀ var 8 µg/ml eller mindre. CVMP noterade att data av kliniska isolat från olika europeiska länder visade att den resistenta andelen av *E. coli* mot apramycin ligger under 10 procent.

Innehavaren av godkännande för försäljning har tillhandahållit tolv fältstudier till stöd för effekten för indikationen mot *E. coli*. Dessa studier utfördes i Grekland, Italien och Jordanien och innefattade 27–29 dagar gamla slaktskycklingar från kommersiella gårdar med naturlig *E. coli*-infektion. I samtliga provningar undersöktes djuren för att bekräfta diagnosen före behandlingens början. När så var möjligt genomfördes känslighetstester och serotypning av bakterieisolat. Resultaten visade statistiskt signifikanta skillnader i mortalitet mellan alla grupper som medicinerats med apramycin och de omedicinerade kontrollgrupperna. Dos/responsförhållandet följdes tydligt avseende mortaliteten.

Det ska därför observeras att kolibacillos hos kyckling i allt väsentligt är en systemisk infektion, som drabbar många olika organ, och att dess främsta inträdesväg är andningsvägarna. Även om andningsvägarna betraktas som en signifikant inträdesväg så förväntas antimikrobiella medel verka på platsen för infektionen. Man bör därför notera att flera olika studier understödde produktens effekt, där det veterinärmedicinska läkemedlet tillfördes i behandlande och inte förebyggande syfte. I dessa studier undersöktes djuren för att bekräfta diagnosen innan behandlingen inleddes, bakteriologiskt och med lesioner i olika organ; behandling sänkte mortaliteten och slaktkroppar uppvisade frånvaro av lesioner. Som sammanfattning stödjer den tillhandahållna dokumentationen den terapeutiska användningen av Girolan vid kolibacillos hos kyckling.

Vad gäller indikationen vid *Salmonella* tillhandahölls aktuella data som tyder på god känslighet för apramycin för *Salmonella* spp., men de enda data som var specifika för *Salmonella* gallinarum härrörde från Nigeria (Agbaje *et al.*, 2010⁷) och Korea (Kang *et al.*, 2010⁸) och den epidemiologiska situationen i Europa skulle kunna vara annorlunda. Inga data lades fram för *Salmonella* pullorum. Inga aktuella data om känsligheten av isolat av *Salmonella* gallinarum eller *Salmonella* pullorum som erhållits i kliniska fall i Europa var tillgängliga eftersom salmonellos som orsakas av dessa serotyper inte har upptäckts i Europa sedan 2007.

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in en fältstudie med kycklingar som artificiellt infekterats med *Salmonella* pullorum. Målsättningen var att utvärdera effekten av apramycinsulfat, administrerat i dricksvattnet under 5 dagar i följd, vid doserna 75, 150 och 225 mg/liter som behandling för dessa infektioner. Av studien kunde man dra slutsatsen att *Salmonella* pullorum-infektioner kan begränsas med apramycin. Återigen lades inga data fram för *Salmonella* gallinarum och med tanke på detta övervägdes det inte vidare för denna indikation.

Salmonella är en av de vanligaste mikroorganismerna bakom livsmedelsburna zoonosutbrott och fall hos människa i Europa (Efsa och ECDC, 2016⁴). Europeiska kontrollprogram av *Salmonella* hos fjäderfä i Europa har varit inriktade på *Salmonella* enteritidis, *Salmonella* typhimurium, *Salmonella* hadar, *Salmonella* virchow och *Salmonella* infantis, som de fem vanligaste serotyperna vid salmonellos hos människa (förordning (EG) nr 2160/2003⁹). Dessa fem serotyper kallas i dagligt tal zoonotiska i nationella kontrollprogram som fastställts i fjäderfä i Europa. Enligt förordning (EG) nr 1177/2006¹⁰, bör inte antimikrobiella medel användas som del av nationella kontrollprogram av *Salmonella* på grund

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

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

¹⁰ Regulation (EC) No 1177/2006 implementing Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programmes for the control of salmonella in poultry – [link](#) ¹¹ EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. The EFSA Journal (2004) 115, 1-76

av riskerna för folkhälsan förknippade med utveckling, selektion och spridning av resistens. Trots detta anses det att sjukdom som orsakas av *Salmonella pullorum* är ett undantagsfall som skulle kräva behandling (eller slakt) av kliniskt drabbade flockar. Detta anges i förordning (EG) nr 2160/2003⁹ och baserat på Efsas yttrande (2004)¹¹.

Emellertid anger samma Efsa-dokument också att:

- All användning av antimikrobiella medel till fjäderfä kommer att öka risken för uppkomst och spridning av resistens i zoonotiska bakterier såsom *Salmonella* spp.
- Sett ur perspektivet livsmedelssäkerhet/folkhälsa är det oftast föga motiverat att använda antimikrobiella medel för att begränsa *Salmonella* spp. i fjäderfä. Vid all undantagsanvändning med hänvisning till djurhälsan och djurskyddet måste följderna för folkhälsan beaktas.
- Användningen av antimikrobiella medel är aldrig fullständigt effektiv vid bekämpning av *Salmonella* spp. eftersom inte alla organismer kan elimineras från en infekterad flock.
- Om antimikrobiella medel används i avelsflockar eller till deras direkta avkommor finns det en risk för att selekterade resistenta bakterier kan spridas till ett stort antal flockar via kontamination av kläckningsägg och kläckningsmiljön.
- Inga specifika fördelar identifierades för användning av antimikrobiella medel vid köttproducerande flockar. Antimikrobiell behandling av köttproducerande fåglar ökar risken för slaktkroppskontamination med resistenta *Salmonella* spp. och *Campylobacter* spp. samt resistenta kommensala bakterier, som också kan överföra resistensgener till andra bakterier.
- Skulle antimikrobiell resistens redan finnas, utvecklas eller förvärfas, så kommer användningen av antimikrobiella medel för behandling av kliniskt infekterade flockar, för att förebygga infektion med *Salmonella*, eller för att behandla infekterade flockar utan kliniska tecken, att öka selektionen och spridningen av resistenta bakteriestammar inom hela produktionspyramiden.

I förordning (EU) nr 2016/429 ("djurhälsolagen")¹², som fastställer bestämmelser för förebyggande och bekämpning av djursjukdomar som är överförbara till djur eller till människor, anges det i artikel 46 att medlemsstaterna får vidta åtgärder avseende användning av veterinärmedicinska läkemedel för förtecknade sjukdomar för att se till att förebyggandet och bekämpningen av dessa sjukdomar sker så effektivt som möjligt, under förutsättning att sådana åtgärder är lämpliga eller nödvändiga. I dessa åtgärder får det till exempel ingå förbud mot och begränsningar av användning av veterinärmedicinska läkemedel. Zoonotiska *Salmonella* upptas i denna förordning. Europeiska kommissionen bör därför även anta delegerade akter i enlighet med artikel 264 avseende ändringar i den nämnda förteckningen. En sjukdom ska upptas i förteckningen om den har bedömts i enlighet med artikel 7. I detta sammanhang, i ett aktuellt vetenskapligt yttrande från Efsa (juni 2017)¹³ har *Salmonella*-infektion hos fjäderfä (*Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum* och *Salmonella arizonae*) bedömts enligt kriterierna i djurhälsolagen. Enligt den utförda bedömningen kan *Salmonella* anses kunna upptas i förteckningen för EU-åtgärder i enlighet med artikel 5.3 i djurhälsolagen. De främsta djurslagen som ska upptas är samtliga arter av tamfjäderfä och vilda arter av främst ordningarna Anseriformes och Galliformes. I rapporten anges att antimikrobiella medel sällan används i utvecklade länder i kommersiella flockar för behandling av *Salmonella pullorum* och *Salmonella*

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

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

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

gallinarum eftersom de inte eliminerar infektionen från flockarna och andra kontrollåtgärder, såsom hög nivå av biosäkerhet, restriktioner av förflyttningar och besättningsavlivning, istället används.

CVMP drog därför slutsatsen att indikationen vid behandling av *Salmonella* hos fjäderfä inte kunde motiveras och därför bör tas bort från produktinformationen till Girolan.

Vad gäller karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från kyckling har innehavaren av godkännande för försäljning lagt fram ett antal studier av reduktion av restsubstanser. Samtliga studier har utförts vid den högsta föreslagna dosen i produktinformationen. Efter att ha beaktat den tillgängliga informationen ansågs den föreslagna karenstiden på noll dagar för kött och slaktbiprodukter från kyckling vara godtagbar.

Kanin

Kanin har tidigare godkänts i Frankrike, Italien och Spanien. Till stöd för den föreslagna indikationen "Behandling och metafylax av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* som är känsliga för apramycin", tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

De begränsade MIC-uppgifterna visade en MIC₉₀ för apramycin på 3,5 µg/ml för *E. coli*-isolat med kanin som ursprung och en andel < 20 procent av resistenta stammar.

En pivotal nyligen utförd klinisk fältstudie tillhandahölls. Studien utfördes i enlighet med principerna för god klinisk sed. I denna blinda, randomiserade prövning jämfördes Girolan administrerat vid 20 000 IU apramycin per kg kroppsvikt (motsvarande 36 mg produkt/kg kroppsvikt), dagligen under 5 dagar i följd, med en referensprodukt som innehöll kolistin vid en dos på 100 000 IU kolistin/kg kroppsvikt/dag som kontrollgrupp. Förekomsten av *E. coli* påvisades genom tidigare bakteriologiska eller kliniska resultat och bekräftades i prov tagna från kaniner som avlivats eller påträffats döda efter inklusion. Behandlingstiden inleddes två veckor efter avvänjning, när tecknen på kolibacillos var tydligt fastställda. Efter medicineringens början ökade den kumulativa mortaliteten på liknande sätt, med icke-underlägsenhetsresultat i apramycingruppen jämfört med kolistingruppen. CVMP fann därför att den föreslagna indikationen var motiverad.

Vad gäller karenstiden visade uppgifterna om reduktion av restsubstanser att apramycin i allmänhet inte absorberas väl från tarmen efter oral administrering vid den dosering som föreslås i produktinformationen. Den föreslagna karenstiden på noll dagar för kött och slaktbiprodukter från kanin ansågs därför godtagbar.

3. Bedömning av nytta-risk-förhållandet

Inledning

Denna utvärdering av nytta-riskförhållandet utförs inom ramen för artikel 34 i direktiv 2001/82/EG, som i det aktuella förfarandet avser att uppnå harmonisering inom EU av villkoren för godkännande av det veterinärmedicinska läkemedlet Girolan. Hänskjutningen leder till en fullständig harmonisering av produktinformationen. Denna utvärdering fokuserar på frågor avseende harmoniseringen som kan förändra nytta-riskförhållandet.

Girolan är ett pulver för användning i dricksvatten/mjölk som innehåller apramycinsulfat som aktiv substans. Apramycin är ett bredspektrum-aminocyklitolantibiotikum producerat av en stam av *Streptomyces tenebrarius*. Apramycin är bakteriedödande vid minsta inhibitoriska koncentrationer och är effektivt mot både gramnegativa och grampositiva bakterier och vissa stammar av mykoplasma.

Nyttobedömning

Följande indikationer för Girolan och associerade namn kan stödjas utifrån de angivna uppgifterna:

Svin (avvanda smågrisar):

Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* som är känsliga för apramycin.

Kalvar, ej idisslande:

Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* och kliniska utbrott på grund av *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotyp Dublin (*Salmonella* Dublin) som är känsliga för apramycin.

Kyckling:

Behandling av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* som är känsliga för apramycin.

Kanin:

Behandling och metafylax av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* som är känsliga för apramycin.

Svin (avvanda smågrisar)

Till stöd för indikationen vid behandling av bakteriell enterit orsakad av *E. coli* tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

MIC₉₀ av europeiska isolat av *E. coli* för apramycin visades vara 16 µg/ml med ett gränsvärde av vildtyp på ≥ 32 µg/ml. De angivna uppgifterna visade även på en ökning av resistensen mot apramycin bland *E. coli*-isolat av svinursprung, varför lydelsen "känsliga för apramycin" lades till i indikationen.

De angivna kliniska uppgifterna visade att Girolan var effektivt vid behandling av bakteriell enterit orsakad av *E. coli* efter administrering vid 12 500 IU apramycin per kg kroppsvikt (motsvarande 22,5 mg produkt/kg kroppsvikt), dagligen under 7 dagar i följd.

Kalvar, ej idisslande

Till stöd för indikationen vid behandling av bakteriell enterit orsakad av *E. coli* och kliniska utbrott på grund av *Salmonella* Dublin tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

MIC₉₀ av europeiska isolat av *E. coli* för apramycin visades vara 16 µg/ml med ett gränsvärde av vildtyp på ≥ 32 µg/ml. De angivna uppgifterna visade även att resistens mot apramycin inte är särskilt vanligt bland *E. coli*-isolat med nötkreatur som ursprung. *Salmonella*-stammarna ansågs allmänt känsliga för apramycin (MIC ≤ 16 µg/ml) och < 5 procent av *Salmonella* Dublin-stammarna visades vara resistenta mot apramycin.

De angivna kliniska uppgifterna visade att Girolan var effektivt vid behandling av bakteriell enterit orsakad av *E. coli* och kliniska utbrott på grund av *Salmonella* Dublin efter administrering vid 40 000 IU apramycin per kg kroppsvikt (motsvarande 72 mg produkt/kg kroppsvikt), dagligen under 5 dagar i följd.

Kyckling

Till stöd för indikationen vid behandling av kolibacillos tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

MIC₉₀ av europeiska isolat av *E. coli* för apramycin visades vara 8 µg/ml eller mindre och den resistenta andelen av *E. coli* med kyckling som ursprung mot apramycin understeg 10 procent.

De angivna kliniska uppgifterna visade att Girolan var effektivt vid behandling av kolibacillos efter administrering vid 80 000 IU apramycin per kg kroppsvikt (motsvarande 144 mg produkt/kg kroppsvikt), dagligen under 5 dagar i följd.

Vad gäller användningen av Girolan mot *Salmonella* ansågs det i linje med förordning (EG) nr 1177/2006¹⁰ att antimikrobiella medel inte bör användas för bekämpning och behandling av *Salmonella* hos fjäderfä utom i undantagsfall. Dessutom fastställs det i förordning (EU) nr 2016/429 ("djurhälsolagen")¹² att medlemsstaterna får vidta åtgärder avseende användning av veterinärmedicinska läkemedel för förtecknade sjukdomar för att se till att förebyggandet och bekämpningen av dessa sjukdomar sker så effektivt som möjligt. Europeiska kommissionen bör även anta delegerade akter avseende ändringar i den nämnda förteckningen. En sjukdom ska ingå i förteckningen om den har bedömts i enlighet med artikel 7. I detta sammanhang, i ett vetenskapligt yttrande (2017) från Efsa¹³, har *Salmonella*-infektion hos fjäderfä (*Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum* och *Salmonella arizonae*) bedömts enligt kriterierna i djurhälsolagen. Enligt den utförda bedömningen kan *Salmonella* anses kunna upptas i förteckningen för EU-åtgärder i enlighet med artikel 5.3 i djurhälsolagen. De främsta djurslagen som ska listas är samtliga arter av tamfjäderfä och vilda arter av främst ordningarna Anseriformes och Galliformes. I rapporten anges att antimikrobiella medel sällan används i utvecklade länder i kommersiella flockar för behandling av *Salmonella pullorum* och *Salmonella gallinarum* eftersom de inte eliminerar infektionen från flockarna och andra kontrollåtgärder, såsom hög nivå av biosäkerhet, restriktioner av förflyttningar och besättningsavlivning, istället används. Därför togs denna indikation bort.

Kanin

Till stöd för indikationen vid behandling och metafylax av bakteriell enterit orsakad av *E. coli* tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

De begränsade MIC-uppgifterna visade en MIC₉₀ för apramycin på 3,5 µg/ml för *E. coli*-isolat med kanin som ursprung och en andel < 20 procent av resistenta stammar.

De angivna kliniska uppgifterna visade att Girolan var effektivt vid behandling och metafylax av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* efter administrering vid 20 000 IU apramycin per kg kroppsvikt (motsvarande 36 mg produkt/kg kroppsvikt), dagligen under 5 dagar i följd.

Riskbedömning

Vad gäller kvaliteten har en målstyrka på 552 000 IU/g apramycinsulfat fastställts för läkemedlet, baserat på de tillhandahållna historiska tillverkningsstatsuppgifterna. Alla hänvisningar till "g av apramycinaktivitet" eller mätanordningar har tagits bort från produktinformationen. Dessutom har hållbarheten förkortats till 18 månader.

Eftersom de doseringsscheman som CVMP rekommenderade inte har ökats, och indikationerna inte har utökats med hänsyn till de som har godkänts i de flesta produktresuméer, ledde bedömningen av säkerheten för måldjuret och användaren inte till några nya farhågor. De harmoniserade varningarna och föreslagna försiktighetsåtgärderna i produktinformationen ansågs tillräckliga för att säkerställa säkerheten för produktens användare.

Flera studier av reduktion av rests substanser i de olika målarterna gjordes tillgängliga, som varierade inom uppgifternas tillförlitlighet, studieutformning och rapportering, och därför även inom deras resultat. Harmoniseringen av karenstider baserades på de bättre utförda och mest tillförlitliga studierna.

Den möjliga risken för miljön har inte beaktats som del av denna hänskjutning. Eftersom doseringsscheman och indikationerna inte har utökats ses dock ingen ökning av den aktiva substansens miljöpåverkan.

Riskerna associerade med användning av Girolan är de som vanligtvis hänför sig till antimikrobiella medel använda i livsmedelsproducerande djur, dvs. utveckling av antimikrobiell resistens i målbakterier, spridning av resistenta bakterier/resistensfaktorer osv.

Även om dessa risker inte är helt otvetydigt bedömda finns det en verklig risk för påverkan på människors hälsa genom korsresistens mot gentamicin och andra substanser i gruppen aminoglykosider. Bakterier hos människor och djur delar samma resistensdeterminanter. Resistens kan vara ett direkt problem när den påverkar zoonotiska patogener såsom *Campylobacter* och *Enterococcus* eller kan överföras horisontellt till mänskliga patogener via mobila genetiska element. Aminoglykosider listas av WHO (2017)¹⁴ som mycket viktiga vid behandling av vissa zoonotiska infektioner hos människa (såsom *Enterococcus*-infektioner).

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Den potentiella risken för resistensutveckling som kan påverka läkemedelseffekten och den totala hälsan hos djur och människor, begränsas genom följande:

- Begränsning av indikationerna till dem som är tillräckligt styrkta genom effektdata.
- Den harmoniserade produktinformationen till Girolan innehåller den information som behövs för att garantera säker och effektiv användning av läkemedlet.

Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Girolan och associerat namn Apralan har visat sig vara effektiva vid indikationerna hos svin (avvanda smågrisar), kalvar, ej idisslande kalvar, kycklingar (slaktkycklingar) och kaniner enligt förteckning ovan.

Riskerna för användarna ansågs vara låga och lämplig information har lagts in i produktinformationen för att garantera användarens säkerhet.

Tillräckliga karenstider har fastställts för att säkerställa konsumentssäkerheten.

Efter att ha beaktat skälen till hänskjutning och uppgifterna från innehavaren av godkännandet för försäljning fann CVMP att produktens nytta-riskförhållande fortfarande är positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna läggs in i produktinformationen.

4. Förnyad prövning

Efter CVMP:s yttrande av den 5 oktober 2017 angående detta hänskjutningsförfarande begärde innehavarna av godkännande för försäljning en förnyad prövning av CVMP:s yttrande.

Skälen till förnyad prövning från innehavarna av godkännande för försäljning lämnades in den 18 december 2017.

Den förnyade prövningen var inriktad på produktens hållbarhet före det första öppnandet, som förkortades från 3 år till 18 månader. I de utförliga skälen till förnyad prövning begärde innehavaren av godkännandet för försäljning en hållbarhet på 24 månader baserat på stabilitetsdata som inlämnats under hänskjutningen.

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

Data för 36 månader lades fram för 3 tillverkningssatser av färdig produkt förpackad i slutliga behållare (flaskor, påsar och två dospåsar i olika storlekar). De angivna uppgifterna innefattar därför tillräckligt många tillverkningssatser i varje typ av behållare under hela den föreslagna hållbarhetstiden. Testtidpunkterna för dessa tillverkningssatser överensstämmer inte helt med gällande riktlinjer men i samtliga fall tillhandahölls data för minst 5 tidpunkter under förloppet av stabilitetsstudien och trendanalys av data kan därför utföras. Analysresultaten lades fram som procent av målvärdet på 552 000 IU/g. Resultaten visar att den färdiga produkten är stabil i 36 månader utan någon signifikant förändring i innehållet av aktiv substans. Detta stöds även av statistisk analys från innehavaren av godkännande för försäljning som visar att analysen inte förändras över tid. Emellertid medföljer inga förvaringsvillkor till dessa stabilitetsstudier, varför det är oklart om de har utförts vid 25 °C/60 procent relativ luftfuktighet i enlighet med kraven i "Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)"¹⁵. Avsnitt 6.4 till den avtalade produktresumén till produkten anger att det inte krävs några särskilda förvaringsanvisningar för produkten. Denna brist på förvaringsanvisningar till produkten bygger på historiska uppgifter och hade redan godkänts i de enskilda medlemsstaterna före hänskjutningen. Inga accelererade data tillhandahölls under hänskjutningsförfarandet. Samtidigt som det är oklart om stabilitetsuppgifterna togs fram under kontrollerade former eller inte, med tanke på bristen på signifikant förändring i innehållet av aktiv substans och att produkten historiskt haft en hållbarhet på 3 år, anses det att uppgifterna ger tillräckligt stöd för en hållbarhet på 2 år för den färdiga produkten i likhet med förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning.

CMVP:s övergripande slutsatser efter omprövning

Efter att ha granskat den relevanta information som lämnades in under det ursprungliga bedömningsförfarandet och de utförliga skälen till förnyad prövning från innehavaren av godkännande för försäljning fann kommittén att det tidigare yttrandet från CVMP bör ändras som följer:

Produktresumé avsnitt 6.3

Det veterinärmedicinska läkemedlets hållbarhet i oöppnad förpackning: 2 år.

Hållbarhet efter spädning i dricksvatten/mjölkersättning enligt anvisning: 24 timmar.

För endosförpackningar (dospåsar):

Hållbarhet efter det att den inre förpackningen öppnats första gången: använd omedelbart.

För flerdosförpackningar (flaska och påse):

Hållbarhet efter det att den inre förpackningen öppnats första gången: 28 dagar.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- CVMP fann att hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP har granskat den av innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagna produktresumén, märkningen och bipacksedeln och beaktat samtliga inlämnade data.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Girolan och associerat namn Apralan i enlighet med bilaga I för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

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

Bilaga III

Produktreumé, märkning och bipacksedel

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET NAMN

(Läkemedlets namn)

Pulver för användning i dricksvatten/mjölk för grisar, kalvar, kycklingar och kaniner

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g innehåller:

Aktiv substans:

Apramycin 552 000 IE* (som apramycinsulfat)

* IE - internationella enheter

Hjälpämnen:

Inga.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver för användning i dricksvatten/mjölk.

Lätt till mellanbrunt granulärt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Grisar (avvanda griskultingar), diande kalvar, kycklingar (gödkycklingar) och kaniner.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Grisar (avvanda griskultingar):

Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.

Diane kalvar:

Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* och kliniska utbrott på grund av *Salmonella enterica* underart *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) mottaglig för apramycin. Behandlingen ska baseras på tidigare bekräftelse av de involverade *Salmonella*-serovarerna eller åtminstone tillgången till epidemiologiska data som bekräftar förekomsten av denna serovar.

Kycklingar:

Behandling av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.

Kaniner:

Behandling och metafylax av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin. Förekomst av sjukdomen i hjorden måste vara fastställd innan läkemedlet används.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot apramycin.

Använd inte till kalvar med funktionell våm.

Använd inte till djur som lider av njursjukdomar.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användningen av läkemedlet ska baseras på test av känslighet för bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt ska behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om målbakteriernas mottaglighet.

Om diagnosen *Salmonella* Dublin har fastställts på gården ska man överväga kontrollåtgärder, inklusive löpande övervakning av sjukdomsstatus, vaccination, biosäkerhet och rörelsekontroll. Nationella kontrollprogram ska följas när sådana är tillgängliga.

Användning av läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot apramycin och kan minska effekten av behandling med aminoglykosider på grund av risken för korsresistens.

Officiella, nationella och regionala antimikrobiella tillvägagångssätt ska beaktas vid användning av läkemedlet.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Personer med känd överkänslighet mot apramycin eller någon annan aminoglykosid ska undvika kontakt med läkemedlet.

Läkemedlet kan orsaka irritation eller sensibilisering vid kontakt med hud eller ögon eller vid inandning. Undvik kontakt med ögon, hud och slemhinnor samt inandning av damm när du blandar läkemedlet med vatten/mjolk.

Använd personlig skyddsutrustning bestående av handskar, mask, skyddsglasögon och skyddskläder vid hantering av läkemedlet.

Tvätta händerna efter användning.

Vid ögonkontakt ska det drabbade området sköljas med riklig mängd vatten. Vid hudkontakt, tvätta noggrant med tvål och vatten. Kontakta läkare om irritationen kvarstår.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Vid uppkomst av symptom efter exponering, t.ex. hudutslag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Svullnad i ansikte, läppar och ögon eller svårigheter att andas är allvarligare symptom och kräver akut medicinsk hjälp.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Inga kända.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Grisar:

Säkerheten hos läkemedlet har inte fastställts under suggors dräktighet och laktation. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Nötboskap:

Ej avsedd för användning under dräktighet eller laktation.

Kaniner:

Vid orala doser av apramycin som administrerats mellan sjätte till artonde dagen under dräktighet (inklusive doser under de terapeutiska doserna) har fetotoxiska effekter påvisats. Använd inte under dräktighet.

Kycklingar:

Använd inte till värphöns (äggläggande höns) och inte inom 4 veckor före äggläggningstiden.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aminoglykosider kan ha negativ effekt på njurfunktionen. Administrering av aminoglykosider till djur som lider av nedsatt njurfunktion eller i kombination med substanser som också påverkar njurfunktionen kan därför medföra risk för förgiftning.

Aminoglykosider kan orsaka neuromuskulär blockad. Det rekommenderas därför att denna effekt beaktas vid anestesi på behandlade djur.

4.9 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt:

För administrering via dricksvattnet. Dricksystemen ska vara rena och fria från rost för att undvika minskad aktivitet.

När det gäller kalvar kan det administreras via mjölk eller mjölkersättning.

Dosering:

Grisar:

Administrera 12 500 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 22,5 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 7 på varandra följande dagar.

Kalvar:

Administrera 40 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 72 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

Kycklingar:

Administrera 80 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 144 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

Kaniner:

Administrera 20 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 36 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

Intaget av medicinerat vatten beror på djurens kliniska tillstånd. För att erhålla korrekt dos måste koncentrationen av läkemedlet justeras i enlighet med detta.

Djurens kroppsvikt ska bestämmas så noggrant som möjligt för att undvika underdosering.

Medicinerat vatten ska vara den enda drickskällan. Det medicinerade vattnet ska förnyas var 24:e timme (en gång per dygn). Lösningar i mjölk och mjölkersättning ska beredas omedelbart före användning.

Djur med akuta eller svåra kliniska tillstånd som inte kan dricka ska ges adekvat parenteral behandling.

Mängden läkemedel (mg) som ska blandas i 1 liter vatten eller mjölk ska fastställas enligt följande formel:

$$\frac{\text{Dos (mg läkemedel per kg kroppsvikt per dag)}}{\text{Genomsnittligt dagligt vattenintag (liter/djur)}} \times \frac{\text{genomsnittlig kroppsvikt (kg) för djur som ska behandlas}}{1} = \text{mg läkemedel per liter dricksvatten/mjölk}$$

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Grisar: grisar har fått upp till nio gånger den rekommenderade dosen i dricksvattnet under 28 dagar utan ogynnsam reaktion.

Kalvar: kalvar har fått apramycin i mjölkersättning dagligen under fem dagar, med doser på upp till 120 mg/kg kroppsvikt. Ingen toxisk effekt uppvisades.

Kyckling: ingen dödlighet uppvisades när kycklingar fick en enda oral dos om 1 000 mg/kg kroppsvikt. Kycklingar har fått upp till 5 gånger den rekommenderade dosen under 15 dagar utan ogynnsam reaktion.

Möjliga förgiftningar kan upptäckas genom följande symtom: lös avföring, diarré, kräkningar (viktninskning, aptitlöshet och liknande), nedsatt njurfunktion och effekter på centrala nervsystemet (nedsatt aktivitet, förlust av reflexer, konvulsioner etc.).

Överskrid inte den rekommenderade dosen.

4.11 Karenstid(er)

Grisar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Kalvar:

Kött och slaktbiprodukter: 28 dagar.

Kycklingar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.

Använd inte inom 4 veckor före äggläggningens början.

Kaniner:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiinfektionsläkemedel avsett för tarmkanalen, antibiotika.

ATCvet-kod: QA07AA92.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Apramycin är ett bakteriedödande aminoglykosidantibiotikum med brett spektrum vars verkan härrör från bindningen till ribosomernas 30S-subenhet, vilket förhindrar proteinsyntesen och stör bakteriens membranpermeabilitet. Apramycin är effektivt mot gramnegativa bakterier (*Salmonella* och *Escherichia coli*).

Resistensmekanismer: olika aminoglykosid-3-N-acetyltransferasenzym (AAC-3) har relaterats till resistens mot apramycin. Dessa enzymer orsakar olika korsresistens mot andra aminoglykosider. Vissa stammar av *Salmonella Typhimurium* DT104 bär förutom resistens mot beta-laktamer, streptomycin, tetracykliner och sulfonamider även en konjugativ resistensplasmid mot apramycin. Apramycinresistens kan påverkas av samtidigt urval (resistens mot apramycin har beskrivits vara placerat i samma mobila genetiska element som andra resistenta determinanter i *Enterobacteriaceae*) och korsresistens (t.ex. med gentamicin).

Resistens som utvecklas genom kromosomresistens är minimal för de flesta aminoglykosiderna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den orala administreringen av apramycin är avsedd för antimikrobiell aktivitet i tarmen; apramycin absorberas dåligt, men absorptionen kan vara förhöjd hos unga djur och hos djur med störd tarmbarriär.

Absorption:

Absorptionen kan vara hög hos nyfödda djur men minskar snabbt under de första veckorna efter födseln.

Kalvar. Maximal serumnivå uppnås efter ca 6 timmar med ett värde om 2,4 µg/ml efter oral administrering av 40 mg apramycin/kg kroppsvikt.

Distribution, biotransformation och utsöndring:

Apramycin utsöndras huvudsakligen genom avföring, i aktiv form, och endast en liten mängd utsöndras i urinen.

Grisar. Mycket lite metabolism av apramycin sker i djuret.

Administrering till grisar med en vikt om 10 kg med ¹⁴C-apramycin resulterade i att ca 83% återvanns från avföringen och 4% ur urinen, i form av ¹⁴C-apramycin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6. Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet hos läkemedlet i oöppnad förpackning: 2 år..

Hållbarhet efter utspädning i dricksvatten/mjölkersättning enligt anvisningar: 24 timmar.

För engångsberedningar (dospåsar):

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: använd omedelbart.

För beredning av flera doser (flaska och påse):

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

4-skikt polyetylentereftalat (PET)/polyeten/aluminiumfolie/surlyn jonomer dospåse, värme- och tryckförseglad. Varje påse innehåller 1×10^6 IE apramycinsulfat och 1,8 g läkemedel. Dospåsarna är förpackade i kartonger innehållande 50 dospåsar.

4-skikt polyetylentereftalat (PET)/polyeten/aluminiumfolie/surlyn jonomer dospåse, värme- eller tryckförseglad. Varje dospåse innehåller 2×10^6 IE apramycinsulfat och 3,6 g läkemedel. Dospåsarna är förpackade i kartonger innehållande 50 dospåsar.

Flaska i högdensitetspolyeten med skruvlock i polypropen. Varje flaska innehåller 50×10^6 IE apramycinsulfat och 91 g läkemedel.

Blockbottnad laminerad papperspåse som förseglats med hjälp av trycksatta värmeförseglade backar. Varje påse innehåller $1\,000 \times 10^6$ IE apramycinsulfat och 1 812 g läkemedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras nationellt.

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras nationellt.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Kompletteras nationellt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartonglåda (dospåse)****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN**

<Läkemedlets namn> Pulver för användning i dricksvatten/mjölk för grisar, kalvar, kycklingar och kaniner
Apramycin (sulfat)

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

1 g innehåller 552 000 IE apramycin (som apramycinsulfat)

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver för användning i dricksvatten/mjölk

4. FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

50 dospåsar

5. DJURSLAG

Grisar, kalvar, kycklingar och kaniner.

6. INDIKATION(ER)

Läs bipacksedeln före användning.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstider:

Grisar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Kalvar:

Kött och slaktbiprodukter: 28 dagar.

Kycklingar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.
Använd inte inom 4 veckor före ägglägningsperiodens början.

Kaniner:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

9. SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

Efter spädning ska läkemedlet användas inom 24 timmar.

Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Dospåse****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN**

<Läkemedlets namn> Pulver för användning i dricksvatten/mjölk för grisar, kalvar, kycklingar och kaniner
Apramycin (sulfat)

2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 g innehåller 552 000 IE apramycin (som apramycinsulfat)

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER

1 x 10⁶ IE
2 x 10⁶ IE

4. ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

5. KARENSTID(ER)

Karenstider:

Grisar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Kalvar:

Kött och slaktbiprodukter: 28 dagar.

Kycklingar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.

Använd inte inom 4 veckor före ägglägningsperiodens början.

Kaniner:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

7. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}>

Efter spädning ska läkemedlet användas inom 24 timmar.
Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

8. TEXTEN ”FÖR DJUR”

För djur.

B. BIPACKSEDEL

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNING – KOMBINERAD ETIKETT-
OCH BIPACKSEDEL**

Flaska (häfte) och påse (etikett)

- 1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA**

Innehavare av godkännande för försäljning: *kompletteras nationellt.*

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsats: *kompletteras nationellt.*

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

<Läkemedlets namn>

Pulver för användning i dricksvatten/mjölk för grisar, kalvar, kycklingar och kaniner

Apramycin (sulfat)

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

1 g innehåller 552 000 IE apramycin (som apramycinsulfat)

Lätt till mellanbrunt granulärt pulver.

4. LÄKEMEDELSFORM

Pulver för användning i dricksvatten/mjölk

5. FÖRPACKNINGSTORLEK

50 x 10⁶ IE (flaska)

1 000 x 10⁶ IE (påse)

6. INDIKATIONER

Grisar (avvanda griskultingar):

Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.

Diande kalvar:

Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* och kliniska utbrott på grund av *Salmonella enterica* underart *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) mottaglig för apramycin. Behandlingen ska baseras på tidigare bekräftelse av de involverade *Salmonella*- serovarerna eller åtminstone tillgången till epidemiologiska data som bekräftar förekomsten av denna serovar.

Kycklingar:

Behandling av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.

Kaniner:

Behandling och metafylax av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.

Förekomst av sjukdomen i hjorden måste vara fastställd innan läkemedlet används.

7. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot apramycin. Använd inte för kalvar med funktionell våm.

Använd inte för djur som lider av njursjukdomar.

8. BIVERKNINGAR

Inga kända.

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

9. DJURSLAG

Grisar (avvanda griskultingar), diande kalvar, kycklingar (gödkycklingar) och kaniner.

10. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Administreringssätt:

För administrering via dricksvattnet. Dricksystemen ska vara rena och fria från rost för att undvika minskad aktivitet.

När det gäller kalvar kan det administreras via mjölk eller mjölkersättning.

Dosering:

Grisar:

Administrera 12 500 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 22,5 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 7 på varandra följande dagar.

Kalvar:

Administrera 40 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 72 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

Kycklingar:

Administrera 80 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 144 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

Kaniner:

Administrera 20 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 36 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

11. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Intaget av medicinerat vatten beror på djurens kliniska tillstånd. För att erhålla korrekt dos måste koncentrationen av läkemedlet justeras i enlighet med detta.

Djurens kroppsvikt bestämmas så noggrant som möjligt för att undvika underdosering.

Medicinerat vatten ska vara den enda drickskällan. Det medicinerade vattnet ska förnyas var 24:e timme (en gång per dygn). Lösningar i mjölk och mjölkersättning ska beredas omedelbart före användning. Djur med akuta eller svåra kliniska tillstånd som inte kan dricka ska ges adekvat parenteral behandling. Mängden läkemedel (mg) som ska blandas i 1 liter vatten eller mjölk ska fastställas enligt följande formel:

$$\frac{\text{Dos (mg läkemedel per kg kroppsvikt per dag)} \times \text{genomsnittlig kroppsvikt (kg) djur som ska behandlas}}{\text{Genomsnittligt dagligt vattenintag (liter/djur)}} = \text{mg läkemedel per liter dricksvatten/mjölk}$$

12. KARENSTID(ER)

Karenstider:

Grisar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Kalvar:

Kött och slaktbiprodukter: 28 dagar.

Kycklingar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.

Använd inte inom 4 veckor före ägglägningsperiodens början.

Kaniner:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

13. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

14. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Användningen av läkemedlet ska baseras på test av känslighet för bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt ska behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om målbakteriernas mottaglighet.

Om diagnosen Salmonella Dublin har fastställts på gården ska man överväga kontrollåtgärder, inklusive löpande övervakning av sjukdomsstatus, vaccination, biosäkerhet och rörelsekontroll. Nationella kontrollprogram ska följas när sådana är tillgängliga.

Användning av läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot apramycin och kan minska effekten av behandling med aminoglykosider på grund av risken för korsresistens.

Officiella, nationella och regionala antimikrobiella tillvägagångssätt ska beaktas vid användning av läkemedlet.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Personer med känd överkänslighet mot apramycin eller någon annan aminoglykosid ska undvika kontakt med läkemedlet.

Läkemedlet kan orsaka irritation eller sensibilisering vid kontakt med hud eller ögon eller vid inandning.

Undvik kontakt med ögon, hud och slemhinnor samt inandning av damm när du blandar läkemedlet med vatten/mjölk. Använd personlig skyddsutrustning bestående av handskar, mask, skyddsglasögon och skyddskläder vid hantering av läkemedlet.

Tvätta händerna efter användning.

Vid ögonkontakt ska det drabbade området sköljas med riklig mängd vatten. Vid hudkontakt, tvätta noggrant med tvål och vatten. Kontakta läkare om irritationen kvarstår.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Vid uppkomst av symptom efter exponering, t.ex. hudutslag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Svullnad i ansikte, läppar och ögon eller svårigheter att andas är allvarligare symptom och kräver akut medicinsk hjälp.

Dräktighet och digivning:

Grisar:

Säkerheten hos detta läkemedel har inte fastställts under suggors dräktighet och laktation. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Nötboskap:

Ej avsedd för användning under dräktighet eller laktation.

Kaniner:

Vid orala doser av apramycin som administrerats mellan sjätte till artonde dagen under dräktighet (inklusive doser under de terapeutiska doserna) har fetotoxiska effekter påvisats. Använd inte under dräktighet.

Äggläggning:

Kyckling:

Använd inte för värphöns (äggläggande höns) och inte inom 4 veckor före äggläggningstiden.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Aminoglykosider kan ha negativ effekt på njurfunktionen. Administrering av aminoglykosider till djur som lider av nedsatt njurfunktion eller i kombination med substanser som också påverkar njurfunktionen kan därför medföra risk för förgiftning.

Aminoglykosider kan orsaka neuromuskulär blockad. Det rekommenderas därför att denna effekt beaktas vid anestesi på behandlade djur.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Grisar: grisar har fått upp till nio gånger den rekommenderade dosen i dricksvattnet under 28 dagar utan ogynnsam reaktion.

Kalvar: kalvar har fått apramycin i mjölkersättning dagligen under fem dagar, med doser på upp till 120 mg/kg kroppsvikt. Ingen toxisk effekt uppvisades.

Kyckling: ingen dödlighet uppvisades när kycklingar fick en enda oral dos om 1 000 mg/kg kroppsvikt.

Kycklingar har fått upp till 5 gånger den rekommenderade dosen under 15 dagar utan ogynnsam reaktion.

Möjliga förgiftningar kan upptäckas genom följande symptom: lös avföring, diarré, kräkningar (viktninskning, aptitlöshet och liknande), nedsatt njurfunktion och effekter på centrala nervsystemet (nedsatt aktivitet, förlust av reflexer, konvulsioner etc.).

Överskrid inte den rekommenderade dosen.

Inkompatibiliteter:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

15. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

16. DATUM DÅ ETIKETTEN SENAST GODKÄNDES

<DD/MM/ÅÅÅÅ>

Kompletteras nationellt.

17. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Inre förpackning (förpackningstyp och material):

4-skikt polyetylentereftalat (PET)/polyeten/aluminiumfolie/surlyn jonomer dospåse, värme- eller tryckförseglad. Varje dospåse innehåller 1×10^6 IE apramycin och 1,8 g läkemedel. Dospåsarna är förpackade i kartonger innehållande 50 dospåsar.

4-skikt polyetylentereftalat (PET)/polyeten/aluminiumfolie/surlyn jonomer påse, värme- och tryckförseglad. Varje dospåse innehåller 2×10^6 IE apramycin och 3,6 g läkemedel. Dospåsarna är förpackade i kartonger innehållande 50 dospåsar.

Flaska i högdensitetspolyeten med skruvlock i polypropen. Varje flaska innehåller 50×10^6 IE apramycin och 91 g produkt.

Blockbottnad laminerad papperspåse som förseglats med hjälp av trycksatta värmeförseglade backar. Varje påse innehåller $1\,000 \times 10^6$ IE apramycin och 1 812 g läkemedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

18. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt

19. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

20. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

Efter spädning ska läkemedlet användas inom 24 timmar.

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dagar.

21. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

Kompletteras nationellt.

22. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

(dospåse)

**BIPACKSEDEL:
(Läkemedlets namn)**

Pulver för användning i dricksvatten/mjölk för grisar, kalvar, kycklingar och kaniner

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning: kompletteras nationellt.

Tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats: kompletteras nationellt.

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn>

552 000 IE/g pulver för användning i dricksvatten/mjölk för grisar, kalvar, kycklingar och kaniner
Apramycin (sulfat)

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

1 g innehåller 552 000 IE apramycin (som apramycinsulfat).
Lätt till mellanbrunt granulärt pulver.

4. INDIKATION(ER)

Grisar (avvanda griskultingar):
Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.

Diande kalvar:
Behandling av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* och kliniska utbrott på grund av *Salmonella enterica* underart *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) mottaglig för apramycin. Behandlingen ska baseras på tidigare bekräftelse av de involverade *Salmonella*-serovarna eller åtminstone tillgången till epidemiologiska data som bekräftar förekomsten av denna serovar.

Kycklingar:
Behandling av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.

Kaniner:
Behandling och metafylax av bakteriell enterit orsakad av *Escherichia coli* mottaglig för apramycin.
Förekomst av sjukdomen i hjorden måste vara fastställd innan läkemedlet används.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot apramycin. Använd inte till kalvar med funktionell våm.
Använd inte till djur som lider av njursjukdomar.

6. BIVERKNINGAR

Inga kända.

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Grisar (avvanda griskultingar), diande kalvar, kycklingar (gödkycklingar) och kaniner.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Administreringssätt:

För administrering via dricksvattnet. Dricksystemen ska vara rena och fria från rost för att undvika minskad aktivitet.

När det gäller kalvar kan det administreras via mjölk eller mjölkersättning.

Dosering:

Grisar:

Administrera 12 500 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 22,5 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 7 på varandra följande dagar.

Kalvar:

Administrera 40 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 72 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

Kycklingar:

Administrera 80 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 144 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

Kaniner:

Administrera 20 000 IE apramycinsulfat per kg kroppsvikt (motsvarande 36 mg läkemedel/kg kroppsvikt), dagligen under 5 på varandra följande dagar.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Intaget av medicinerat vatten beror på djurens kliniska tillstånd. För att erhålla korrekt dos måste koncentrationen av läkemedlet justeras i enlighet med detta.

Djurens kroppsvikt ska bestämmas så noggrant som möjligt för att undvika underdosering.

Medicinerat vatten ska vara den enda drickskällan. Medicinerat vatten måste förnyas var 24:e timme (en gång om dagen). Lösningar i mjölk och mjölkersättning ska beredas omedelbart före användning.

Djur med akuta eller svåra kliniska tillstånd som inte kan dricka ska ges adekvat parenteral behandling.

Mängden läkemedel (mg) som ska blandas i 1 liter vatten eller mjölk ska fastställas enligt följande formel:

$$\frac{\text{Dos (mg läkemedel per kg kroppsvikt per dag)} \times \text{genomsnittlig kroppsvikt (kg) djur som ska behandlas}}{\text{Genomsnittligt dagligt vattenintag (liter/djur)}} = \text{mg läkemedel per liter dricksvatten/mjölk}$$

10. KARENSTID(ER)

Karenstider:

Grisar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Kalvar:

Kött och slaktbiprodukter: 28 dagar.

Kycklingar:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.

Använd inte inom 4 veckor före ägglägningsperiodens början.

Kaniner:

Kött och slaktbiprodukter: noll dygn.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Hållbarhet efter att behållaren har öppnats för första gången: hållbarhet efter utspädning i dricksvatten/mjölkersättning enligt anvisningar: 24 timmar.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Användningen av läkemedlet ska baseras på test av känslighet för bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt ska behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om målbakteriernas mottaglighet.

Om diagnosen Salmonella Dublin har fastställts på gården ska man överväga kontrollåtgärder, inklusive löpande övervakning av sjukdomsstatus, vaccination, biosäkerhet och rörelsekontroll. Nationella kontrollprogram ska följas när sådana är tillgängliga.

Användning av läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén (Summary of product characteristics, SPC) kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot apramycin och kan minska effekten av behandling med aminoglykosider på grund av risken för korsresistens.

Officiella, nationella och regionala antimikrobiella tillvägagångssätt ska beaktas vid användning av läkemedlet.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Personer med känd överkänslighet mot apramycin eller någon annan aminoglykosid ska undvika kontakt med läkemedlet.

Läkemedlet kan orsaka irritation eller sensibilisering vid kontakt med hud eller ögon eller vid inandning. Undvik kontakt med ögon, hud och slemhinnor samt inandning av damm när du blandar läkemedlet med vatten/mjölk. Använd personlig skyddsutrustning bestående av handskar, mask, skyddsglasögon och skyddskläder vid hantering av läkemedlet.

Tvätta händerna efter användning.

Vid ögonkontakt ska det drabbade området sköljas med riklig mängd vatten. Vid hudkontakt, tvätta noggrant med tvål och vatten. Kontakta läkare om irritationen kvarstår.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Vid uppkomst av symptom efter exponering, t.ex. hudutslag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Svullnad i ansikte, läppar och ögon eller svårigheter att andas är allvarligare symptom och kräver akut medicinsk hjälp.

Dräktighet och digivning:

Grisar:

Säkerheten hos detta läkemedel har inte fastställts under suggors dräktighet och laktation. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Nötboskap:

Ej avsedd för användning under dräktighet eller laktation.

Kaniner:

Vid orala doser av apramycin som administrerats mellan sjätte till artonde dagen under dräktighet (inklusive doser under de terapeutiska doserna) har fetotoxiska effekter påvisats. Använd inte under dräktighet.

Äggläggning:

Kyckling:

Använd inte till värphöns (äggläggande höns) och inte inom 4 veckor innan äggläggningstiden.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Aminoglykosider kan ha negativ effekt på njurfunktionen. Administrering av aminoglykosider till djur som lider av nedsatt njurfunktion eller i kombination med substanser som också påverkar njurfunktionen kan därför medföra risk för förgiftning.

Aminoglykosider kan orsaka neuromuskulär blockad. Det rekommenderas därför att denna effekt beaktas vid anestesi på behandlade djur.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Grisar: grisar har fått upp till nio gånger den rekommenderade dosen i dricksvattnet under 28 dagar utan ogynnsam reaktion.

Kalvar: kalvar har fått apramycin i mjölkersättning dagligen under fem dagar, med doser på upp till 120 mg/kg kroppsvikt. Ingen toxisk effekt uppvisades.

Kyckling: ingen dödlighet uppvisades när kycklingar fick en enda oral dos om 1 000 mg/kg kroppsvikt. Kycklingar har fått upp till 5 gånger den rekommenderade dosen under 15 dagar utan ogynnsam reaktion.

Möjliga förgiftningar kan upptäckas genom följande symptom: lös avföring, diarré, kräkningar (viktninskning, aptitlöshet och liknande), nedsatt njurfunktion och effekter på centrala nervsystemet (nedsatt aktivitet, förlust av reflexer, konvulsioner etc.).

Överskrid inte den rekommenderade dosen.

Inkompatibiliteter:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

<DD/MM/ÅÅÅÅ>

Kompletteras nationellt.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Inre förpackning (förpackningstyp och material):

4-skikt polyetylentereftalat (PET)/polyeten/aluminiumfolie/surlyn jonomer dospåse, värme- och tryckförseglad. Varje dospåse innehåller 1×10^6 IE apramycin och 1,8 g läkemedel. Dospåsarna är förpackade i kartonger innehållande 50 dospåsar.

4-skikt polyetylentereftalat (PET)/polyeten/aluminiumfolie/surlynjonomerpåse, värme- eller tryckförseglad. Varje dospåse innehåller 2×10^6 IE apramycin och 3,6 g läkemedel. Dospåsarna är förpackade i kartonger innehållande 50 dospåsar.

Flaska i högdensitetspolyeten med skruvlock i polypropen. Varje flaska innehåller 50×10^6 IE apramycin och 91 g läkemedel.

Blockbottnad laminerad papperspåse som förseglats med hjälp av trycksatta värmeförseglade backar. Varje påse innehåller $1\,000 \times 10^6$ IE apramycin och 1 812 g läkemedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.