

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentración de los medicamentos veterinarios, especies animales , vías de administración, titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la EU/EEA	titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Dinamarca	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramicina sulfato	Apramicina sulfato 333 mg/ml equivalente a apramicina 230 mg/ml	Polvo para administración en agua de bebida	Terneros, porcino	Oral
Francia	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Apramicina sulfato	1 g polvo contiene 1 g de apramicina (cómo sulfato)	Polvo para administración en agua de bebida	Terneros, porcino, conejos	Oral
Alemania	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)	Apramicina sulfato	1 g polvo contiene 500 mg apramicina cómo apramicina sulfato en 2.2 ml equivalente a 1 g de polvo	Polvo para administración en agua de bebida	Porcino (piglets and growers)	Oral
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicina sulfato	100% p/p	Polvo oral	Terneros, porcino, pollos	Oral

Estado miembro de la EU/EEA	titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Italia	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	Apramicina sulfato	100 g polvo contiene 100 g apramicina sulfato	Polvo para solución oral	Porcino, pollos, Conejos	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	Apramicina sulfato	Apramicina sulfato equivalente a 50 g de apramicina actividad por frasco Apramicina sulfato equivalenta a 1000 g de apramicina actividad por saco.	Polvo para solución oral	Terneros, porcino, pollos	Oral
España	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramicina sulfato	Apramicina sulfato equivalente a 50 g de apramicina actividad por frasco. Apramicina sulfato equivalente a 1000 g de apramicina actividad por saco..	Polvo para solución oral	Porcino, bovino, pollos, conejos.	Oral
Los Países Bajos	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramicina sulfato	100%	Polvo para administración oral	Terneros prerumiantes , porcino, pollos	Oral

Estado miembro de la EU/EEA	titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Reino Unido	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicina sulfato	Apramicina sulfato equivalente a 50 g de apramicina actividad por frasco Apramicina sulfato equivalente a 1 g de apramicina actividad por sobre. Apramicina sulfato equivalente a 1000 g de apramicina actividad por saco.	Polvo para administración oral	Terneros, porcino, pollos	Oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Girolan y su denominación asociada Apralan (ver Anexo I)

1. Introducción

Girolan, y su denominación asociada Apralan, es un polvo para administración en agua de bebida o en leche que contiene sulfato de apramicina como principio activo. La apramicina es un antibiótico aminociclitol de amplio espectro producido por una cepa de *Streptomyces tenebrarius*. La apramicina es bactericida a concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) y es eficaz contra bacterias gramnegativas y grampositivas y algunas cepas de micoplasmas.

El 24 de junio de 2016, España presentó una notificación de procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE a la Agencia Europea de Medicamentos (la Agencia) para Girolan y su denominación asociada Apralan. Dicha notificación se fundamentaba en las dudas planteadas por las divergencias en las decisiones nacionales adoptadas por los Estados miembros de la UE, que habían dado lugar a discrepancias en la información sobre el producto con respecto a, por ejemplo, las especies de destino, las indicaciones de uso, la posología (dosis y duración) y los tiempos de espera. Se solicitaba al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) que emitiera su dictamen sobre este asunto y armonizara la información sobre el producto de Girolan y su denominación asociada Apralan (en lo sucesivo, Girolan).

2. Análisis de los datos disponibles

El CVMP señaló que, en toda la información sobre el producto Girolan, el principio activo se expresaba como «g de actividad de la apramicina». Dicha expresión no se consideró aceptable ya que, al utilizarse un método microbiológico para realizar la valoración, la concentración del principio activo debe expresarse en UI/g de producto. Teniendo en cuenta los datos de lotes históricos, se estableció una potencia teórica de 552 000 UI/g de apramicina y se sustituyeron todas las referencias a «g de actividad de la apramicina» en la información sobre el producto por el equivalente en UI/g de producto. Además, en algunos Estados miembros se había autorizado el uso de un dispositivo de medición para la administración de Girolan. Eso tampoco se consideró aceptable, por considerarse que lo más adecuado, a efectos de la reproducibilidad de la dosis, era que la dosis se basara en el peso del producto, por lo que se eliminó de la información sobre el producto toda referencia al dispositivo de medición. Además, teniendo en cuenta los datos aportados y de conformidad con la «Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)¹», el periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para la venta, que era de 3 años, se redujo a 18 meses.

Cerdos (lechones destetados)

Los cerdos están aprobados como especie de destino para todos los productos afectados por este procedimiento de arbitraje, al igual que la indicación propuesta de «Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* sensible a la apramicina.» Para justificar esta indicación, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

A partir de un extenso estudio paneuropeo, se han calculado valores de CIM₉₀ de 16 µg/ml para la apramicina frente a *E. coli* de origen porcino. Estos datos coinciden con la información encontrada en la bibliografía publicada. Se ha propuesto un valor de corte ≥ 32 µg/ml para la cepa natural de *E. coli* de origen porcino. Datos recientes de cepas clínicas aisladas en diferentes países europeos indican que la proporción de resistencia a la apramicina de *E. coli* está aumentando. Algunos

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

estudios indican porcentajes de resistencia del 38% (datos de CIM) o incluso mayores con el método de difusión en disco (hasta del 82,1%).

En lo que respecta a los estudios de campo, se presentaron 23 ensayos en los que se utilizó Girolan en forma de polvo soluble para el tratamiento de colibacilosis después del destete. Estos ensayos se realizaron en Grecia, Italia, Reino Unido, EE.UU. y Canadá. En los estudios se analizó el efecto de una dosis diaria de apramicina de entre 3,45 mg y 75 mg por kg de peso vivo, añadida al agua de bebida, durante 3, 5 o 7 días consecutivos. Se demostró que la apramicina era eficaz a juzgar por el mayor aumento de peso, la mayor eficiencia del pienso, la disminución de la tasa de mortalidad y la disminución de la intensidad de la diarrea y los signos clínicos. La administración diaria de una dosis de 12 500 UI de apramicina por kg de peso vivo (equivalente a 22,5 mg de producto por kg de peso vivo), añadida al agua de bebida durante siete días, resultó ser un método eficaz para controlar las colibacilosis después del destete de los lechones.

Hay que señalar que, en algunos Estados miembros, Girolan estaba también autorizado como tratamiento contra la *Salmonella* en cerdos; sin embargo, el titular de la autorización de comercialización decidió retirar esta indicación, por no poder justificarla. El CVMP aceptó la retirada de la indicación para *Salmonella*.

En lo que respecta al tiempo de espera, los datos sobre reducción de residuos indicaban que generalmente la apramicina no se absorbe bien en el intestino tras su administración oral, lo que coincide con la información encontrada en la bibliografía publicada. Por consiguiente, el tiempo de espera propuesto de cero días para la carne y los despojos de cerdo se consideró aceptable.

Terneros prerrumiantes

Los terneros están también aprobados como especie de destino en Dinamarca, España, Francia, Irlanda, Países Bajos, Portugal y Reino Unido. En apoyo de la indicación propuesta, «Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* y brotes clínicos debidos a *Salmonella enterica* subesp. *enterica* serotipo Dublín sensible a la apramicina», el titular de la autorización de comercialización presentó datos de la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

A partir de un extenso estudio paneuropeo, se han calculado valores de CIM₉₀ de 16 µg/ml para la apramicina frente a *E. coli* procedente de terneros. Estos datos coinciden con la información encontrada en la bibliografía publicada. Se ha propuesto un valor de corte ≥32 µg/ml para la cepa natural de *E. coli* de origen bovino. Otros datos de cepas clínicas aisladas en diferentes países europeos han demostrado que la proporción de resistencia a la apramicina de *E. coli* llega al 12%.

Aunque se consideró que las cepas de *Salmonella* son generalmente sensibles a la apramicina (CIM ≤16 µg/ml), hay que señalar que solo deben tratarse con apramicina los brotes de *Salmonella* con signos clínicos (en el caso de los terneros, los causados por *Salmonella* Dublin). Otros datos presentados de 2014 indican que *Salmonella* Dublin fue, en la mayoría de los casos, sensible a la apramicina (el 96,5% de las cepas aisladas fueron sensibles a todos los antibióticos del panel, incluida la apramicina).

Se realizaron siete ensayos como un estudio enmascarado en España, Grecia, Italia y el Reino Unido. En estos estudios se incluyeron terneros macho de aproximadamente una semana de edad infectados de forma natural por *E. coli* y/o especies de *Salmonella*. Se administró apramicina en dosis diarias de 0, 20 y 40 mg de actividad de apramicina por kg de peso vivo durante 5 días consecutivos. Se realizó una exploración clínica completa diaria a todos los terneros durante al menos la primera semana de cada ensayo. La administración oral de una dosis diaria de 20 mg o 40 mg de apramicina por kg de peso vivo a los terneros durante cinco días fue eficaz para reducir la mortalidad. Los terneros que sobrevivieron en el grupo de control sin tratamiento no engordaron en el periodo de doce días evaluado, mientras que los terneros que sobrevivieron en los grupos tratados mostraron aumentos significativos del peso medio ganado cada día. La puntuación clínica

total en el grupo tratado con 40 mg de apramicina por kg de peso vivo mejoró con más rapidez que en el grupo tratado con 20 mg de apramicina por kg de peso vivo, en el que a su vez mejoró con más rapidez que en el grupo tratado con 0 mg de apramicina por kg de peso vivo. Todas las bacterias aisladas de animales tratados y no tratados fueron sensibles a una dosis igual o inferior a 16 µg/ml de apramicina. La administración oral de 20 mg o 40 mg de apramicina por kg de peso vivo durante cinco días consecutivos resultó ser eficaz para el tratamiento de colibacilosis y salmonelosis en terneros jóvenes en condiciones de campo.

En lo que respecta a *Salmonella*, se realizaron otra serie de 27 experimentos en terneros, 15 de ellos con fines terapéuticos y 12 con fines profilácticos. En estos estudios se incluyeron terneros de entre uno y tres días de edad que fueron expuestos experimentalmente a *Salmonella* Dublin o a *Salmonella typhimurium*, los serotipos más frecuentes de especies de *Salmonella* en especies bovinas. Las dosis utilizadas de apramicina en forma de base o de sulfato fueron de 0, 5,5, 11, 22 y/o 44 mg por kg de peso vivo al día durante 5 o 10 días consecutivos. El criterio principal de eficacia fue la mortalidad. Los resultados obtenidos en estos ensayos demostraron que, tanto para el tratamiento como para la prevención de la salmonelosis experimental en terneros, la apramicina en forma de sulfato se comporta igual que la apramicina en forma de base. El tratamiento produjo una relación dosis/respuesta casi lineal en el porcentaje de supervivencia con dosis de apramicina de hasta 22 mg por kg de peso vivo. Se demostró que la administración de entre 22 y 44 mg de apramicina por kg de peso vivo durante 5 a 10 días consecutivos constituía un tratamiento eficaz contra la salmonelosis experimental en terneros.

El CVMP consideró que el uso de antibióticos en *Salmonella* aumentaría la presión selectiva y podría favorecer la diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos. Incluso los serotipos adaptados al hospedador (como *Salmonella* Dublin) pueden causar enfermedad en los seres humanos (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³), por lo que el uso de antibióticos en animales destinados a la producción de alimentos debe tener en cuenta el papel de *Salmonella* como agente zoonótico y sus consecuencias para la salud pública (EFSA y ECDC, 2016⁴). Si bien se reconoce que *Salmonella* Dublin es una causa infrecuente de salmonelosis en el ser humano, la infección puede ser grave.

No obstante, publicaciones recientes en la literatura científica indican que la enfermedad está presente en la cabaña bovina en Europa, por ejemplo, en Irlanda (O'Leary, 2014⁵) y el Reino Unido (Henderson y Mason, 2017⁶). Se ha demostrado que la apramicina es eficaz para el tratamiento de infecciones por *Salmonella* en terneros, en los que su uso reduce la mortalidad y, por tanto, podría estar justificado por el bienestar de los animales. Además, el uso de apramicina se consideró preferible al posible uso de otros antibióticos más críticos, como las fluoroquinolonas. Por consiguiente, el CVMP consideró justificado que se mantuviera la indicación de Girolan para *Salmonella* Dublin. A este respecto, se consideró necesario añadir la siguiente frase a la sección 4.5 de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) «Precauciones especiales para su uso en animales»: «Cuando se diagnostique *Salmonella* Dublin en una explotación, deberá considerarse la adopción de medidas de control, como vigilancia continua del estatus de la enfermedad, vacunación, bioseguridad y control del desplazamiento de los animales. Deberán seguirse los programas nacionales de control, cuando se disponga de ellos.»

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

La dosis armonizada aprobada para ambas indicaciones fue de 40 000 UI de apramicina por kg de peso vivo (equivalente a 72 mg de producto por kg de peso corporal) al día durante 5 días consecutivos.

En cuanto al tiempo de espera, de todos los estudios de reducción de residuos presentados, solo uno de ellos se consideró adecuado para realizar análisis estadísticos. La dosis, la vía y la frecuencia de administración son las propuestas en la información sobre el producto. A partir de este estudio, se ha establecido un tiempo de espera de 28 días para la carne y los despojos de terneros, que está respaldado por las otras referencias presentadas.

Pollos

Los pollos están aprobados como especie de destino en España, Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal y el Reino Unido. La indicación propuesta era «Tratamiento de colibacilosis causadas por *Escherichia coli* y *Salmonella* no zoonótica (*Salmonella* Pullorum y *Salmonella* Gallinarum) sensible a la apramicina». Para respaldar esta indicación, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

En varios programas de vigilancia europeos, las cepas de *E. coli* aisladas en pollos fueron sensibles a la apramicina. La CIM₉₀ era igual o inferior a 8 µg/ml. El CVMP señaló que los datos de cepas clínicas aisladas en diferentes países europeos indicaban que la proporción de resistencia a la apramicina de *E. coli* es inferior al 10%.

El titular de la autorización de comercialización ha presentado doce ensayos de campo en apoyo de la eficacia para la indicación contra *E. coli*. Estos ensayos se realizaron en Grecia, Italia y Jordania con pollos de engorde de 27 a 29 días de edad en granjas comerciales con infección natural por *E. coli*. En todos los ensayos se examinó a los animales para confirmar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. Siempre que fue posible, se realizaron antibiogramas y serotipificación de las cepas bacterianas aisladas. Los resultados obtenidos mostraron diferencias estadísticamente significativas de la mortalidad en todos los grupos medicados con apramicina y los grupos de control no medicados. Se observó una clara relación dosis/respuesta para la tasa de mortalidad.

A este respecto, hay que señalar que la colibacilosis en pollos es esencialmente una infección sistémica que afecta a diferentes órganos y su principal vía de entrada es el aparato respiratorio. Aunque la vía respiratoria se considera una vía importante de entrada, los antibióticos deben actuar en el foco de infección. En este sentido, hay que tener en cuenta que la eficacia del producto estaba respaldada por varios estudios en los que se administró el medicamento veterinario para fines terapéuticos y no profilácticos. En dichos estudios se examinó a los animales para confirmar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento, bacteriológicamente y con lesiones en diferentes órganos; el tratamiento disminuyó la mortalidad y no se encontraron lesiones en los cadáveres. En conclusión, la documentación aportada justifica el uso terapéutico de Girolan para las colibacilosis en pollos.

Respecto a la indicación en *Salmonella*, se presentaron datos recientes que indicaban una sensibilidad adecuada de las especies de *Salmonella* a la apramicina; no obstante, los únicos datos específicos de *Salmonella* Gallinarum procedían de Nigeria (Agbaje *et al.*, 2010⁷) y de Corea (Kang *et al.*, de 2010⁸) y la situación epidemiológica en Europa podría ser diferente. No se presentaron datos de *Salmonella* Pullorum. Tampoco se disponía de datos recientes sobre la sensibilidad de cepas de *Salmonella* Gallinarum o *Salmonella* Pullorum aisladas de casos clínicos en Europa, ya que no se ha detectado salmonelosis causada por estos serotipos en Europa desde 2007.

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

⁸ Kang *et al.*, 2010. 'Characterization of antimicrobial resistance of recent *Salmonella enterica* serovar Gallinarum isolates from chickens in South Korea'. Avian Pathology Vol. 39(3), pp. 201-205⁹ Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programs for the control of salmonella in poultry – [link](#)

El titular de la autorización de comercialización presentó un ensayo de campo con pollos infectados artificialmente por *Salmonella* Pullorum. El objetivo era evaluar la eficacia del sulfato de apramicina, administrado en el agua de bebida durante cinco días consecutivos, en dosis de 75, 150 y 225 mg/litro para el tratamiento de esas infecciones. A partir de dicho estudio, se pudo concluir que las infecciones por *Salmonella* Pullorum podían controlarse con apramicina. Tampoco en este caso se presentaron datos de *Salmonella* Gallinarum, por lo que no se consideró para esta indicación.

Salmonella es uno de los microorganismos más frecuentes que causan brotes y casos de zoonosis de origen alimentario en los seres humanos en Europa (EFSA y ECDC, 2016⁴). Los programas europeos de control de *Salmonella* en las aves de corral en Europa se han centrado en *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow y *Salmonella* Infantis, como los cinco serotipos más frecuentes en las salmonelosis humanas (Reglamento (CE) n.º 2160/2003⁹). Coloquialmente, estos cinco serotipos se consideran zoonóticos en los programas nacionales de control establecidos para las aves de corral en Europa. En el Reglamento (CE) n.º 1177/2006¹⁰ se desaconseja la utilización de antibióticos como parte de los programas nacionales de control de *Salmonella* debido a los riesgos para la salud pública relacionados con el desarrollo, la selección y la propagación de la resistencia. No obstante, la enfermedad causada por *Salmonella* Pullorum se considera una circunstancia excepcional que obligaría a tratar (o sacrificar) las manadas de aves afectadas clínicamente. Esto se recoge en el Reglamento (CE) n.º 2160/2003⁹ y se basa en el Dictamen de la EFSA (2004)¹¹.

Sin embargo, en ese mismo documento de la EFSA se dice también que

- el uso de antibióticos en las aves de corral aumentará el riesgo de aparición y propagación de resistencia en bacterias zoonóticas tales como las especies de *Salmonella*.
- En general, desde el punto de vista de la seguridad alimentaria y la salud pública, el uso de antibióticos para controlar especies de *Salmonella* en aves de corral tiene poca justificación. Cualquier uso en circunstancias excepcionales o por motivos relacionados con la salud y el bienestar de los animales debe tener en cuenta las consecuencias para la salud pública.
- El uso de antibióticos nunca es totalmente eficaz para el control de especies de *Salmonella*, porque no es posible eliminar todos los microorganismos de una manada de aves infectada.
- Si se utilizan antibióticos en manadas de aves de cría o en sus descendientes inmediatos, existe el riesgo de que cualquier bacteria resistente que se seleccione pueda diseminarse a otras manadas de aves por contaminación de los huevos incubados y el lugar de incubación.
- No se identificaron ventajas específicas derivadas del uso de antibióticos en el caso de manadas de aves destinadas a la producción de carne. El tratamiento con antibióticos de las aves destinadas a la producción de carne aumenta el riesgo de contaminación de las canales por especies de *Salmonella* y especies de *Campylobacter* resistentes, así como por bacterias comensales resistentes, que también pueden transferir genes de resistencia a otras bacterias.
- En el caso de que la resistencia a los antibióticos esté ya presente, se desarrolle o se adquiera, el uso de antibióticos para el tratamiento de manadas de aves infectadas clínicamente, para la prevención de la infección por *Salmonella* o para el tratamiento de manadas de aves infectadas

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, 1-76¹² 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](#)

sin signos clínicos, favorecerá la selección y propagación de cepas bacterianas resistentes en toda la pirámide de producción.

Además, en el artículo 46 del Reglamento (UE) n.º 2016/429 («Reglamento sobre sanidad animal») ¹², que establece normas para la prevención y el control de las enfermedades transmisibles de los animales a otros animales o a los seres humanos, se dice que los Estados miembros podrán adoptar medidas relativas al uso de medicamentos veterinarios para las enfermedades de la lista, a fin de garantizar que la prevención o el control de dichas enfermedades sea lo más eficaz posible, siempre y cuando las medidas en cuestión sean adecuadas o necesarias. Esas medidas podrán abordar aspectos como, por ejemplo, prohibiciones y restricciones del uso de medicamentos veterinarios. En este Reglamento figura la *Salmonella* zoonótica. Además, en este sentido, la Comisión Europea adoptará actos delegados con arreglo al artículo 264 con respecto a las modificaciones de la lista a la que se hace referencia. Podrá incluirse una enfermedad en la lista si se ha evaluado conforme al artículo 7. En este sentido, en un reciente dictamen científico de la EFSA (junio de 2017) se ha evaluado la infección por ¹³ *Salmonella* en aves de corral (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* y *Salmonella arizonae*) con arreglo a los criterios del Reglamento sobre sanidad animal. Según la evaluación realizada, se puede considerar que *Salmonella* es elegible para una intervención de la Unión según lo establecido en el artículo 5, apartado 3, del Reglamento sobre sanidad animal. Las principales especies animales que se incluirán en la lista son todas las especies de aves de corral y especies silvestres de Anseriformes y Galliformes, principalmente. El informe indica que, en los países desarrollados, los antibióticos rara vez se utilizan en granjas comerciales para el tratamiento de *Salmonella Pullorum* y *Salmonella Gallinarum*, puesto que no eliminan la infección de las manadas y, en su lugar, se utilizan otras medidas de control, como un elevado nivel de bioseguridad, la restricción del desplazamiento de los animales o el vaciado sanitario.

Por consiguiente, el CVMP concluyó que la indicación para el tratamiento de *Salmonella* en aves de corral no había podido justificarse y que debía eliminarse de la información sobre el producto para Girolan.

En cuanto a los tiempos de espera para la carne y los despojos de pollo, el titular de la autorización de comercialización ha presentado una serie de estudios de reducción de residuos. Todos los estudios se han realizado con la dosis máxima propuesta en la información sobre el producto. Teniendo en cuenta la información disponible, se consideró aceptable el tiempo de espera propuesto de cero días para la carne y los despojos de pollo.

Conejos

Los conejos ya han sido aprobados en España, Francia e Italia. En apoyo de la indicación propuesta, «Tratamiento y metafilaxis de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* sensible a la apramicina», el titular de la autorización de comercialización presentó datos de la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

Los datos limitados de la CIM indicaron una CIM₉₀ de la apramicina igual a 3,5 µg/ml frente a cepas de *E. coli* aisladas de conejos y una proporción <20% de cepas resistentes.

Se presentó un ensayo clínico fundamental de campo reciente. El estudio se llevó a cabo respetando los principios de Buenas Prácticas Clínicas. En ese ensayo ciego y aleatorizado, se comparó Girolan administrado en una dosis diaria de 20 000 UI de apramicina por kg de peso vivo (equivalente a 36 mg de producto por kg de peso vivo) durante 5 días consecutivos, frente a un

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](#)

producto de referencia que contenía colistina, administrado en una dosis diaria de 100 000 UI de colistina por kg de peso vivo como grupo de control. Se demostró la presencia de *E. coli* por los resultados bacteriológicos o clínicos previos y dicha presencia se confirmó en muestras tomadas de conejos sacrificados o hallados muertos después de la inclusión en el estudio. El periodo de tratamiento se inició dos semanas después del destete, cuando los signos de colibacilosis se establecieron claramente. Después del comienzo de la medicación, la mortalidad acumulada aumentó de forma similar y los resultados obtenidos indicaron la ausencia de inferioridad en el grupo de apramicina *frente al* grupo de colistina. Por consiguiente, el CVMP concluyó que la indicación propuesta estaba justificada.

En lo que respecta al tiempo de espera, los datos de reducción de residuos indicaron que generalmente la apramicina no se absorbe bien en el intestino tras su administración oral con la posología propuesta en la información sobre el producto. Por consiguiente, el tiempo de espera propuesto de cero días para la carne y los despojos de conejo se consideró aceptable.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Esta evaluación de riesgos y beneficios se lleva a cabo conforme al artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE, que en el presente procedimiento tiene como finalidad la armonización en la UE de las condiciones de autorización para el medicamento veterinario Girolan. El procedimiento de arbitraje lleva a la completa armonización de la información sobre el producto. Esta evaluación se centra en cuestiones relacionadas con la armonización que pueden alterar la relación riesgo/beneficio.

Girolan es un polvo para administración en agua de bebida o en leche que contiene sulfato de apramicina como principio activo. La apramicina es un antibiótico aminociclitol de amplio espectro producido por una cepa de *Streptomyces tenebrarius*. La apramicina es bactericida a concentraciones inhibitorias mínimas y es eficaz contra bacterias gramnegativas y grampositivas y algunas cepas de micoplasmas.

Evaluación del beneficio

Las siguientes indicaciones de Girolan y denominaciones asociadas se pueden justificar con los datos presentados:

Cerdos (lechones destetados):

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* sensible a la apramicina.

Terneros prerrumiantes:

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* y brotes clínicos debidos a *Salmonella enterica* subesp. *enterica* serotipo Dublin (*Salmonella* Dublin) sensible a la apramicina.

Pollos:

Tratamiento de colibacilosis causadas por *Escherichia coli* sensible a la apramicina.

Conejos:

Tratamiento y metafilaxis de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* sensible a la apramicina.

Cerdos (lechones destetados)

En apoyo de la indicación para el tratamiento de enteritis bacteriana causadas por *E. coli*, el titular de la autorización de comercialización presentó datos sobre la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

Se demostró que la CIM₉₀ de la apramicina frente a cepas europeas aisladas de *E. coli* era de 16 µg/ml, con un valor de corte ≥32 µg/ml para la cepa natural. Los datos presentados indicaban

también que la resistencia a la apramicina está aumentando entre las cepas aisladas de *E. coli* de origen porcino, por lo que se añadió el texto «sensible a la apramicina» a la indicación.

Los datos clínicos presentados demostraban que Girolan era eficaz para el tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *E. coli* cuando se administraba en una dosis diaria de 12 500 UI de apramicina por kg de peso vivo (equivalente a 22,5 mg de producto por kg de peso vivo) durante 7 días consecutivos.

Terneros prerrumiantes

En apoyo de la indicación para el tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *E. coli* y brotes clínicos debidos a *Salmonella* Dublin, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

Se demostró que la CIM₉₀ de la apramicina frente a cepas europeas aisladas de *E. coli* era de 16 µg/ml, con un valor de corte ≥32 µg/ml para la cepa natural. Los datos aportados indicaban también que la resistencia a la apramicina no es muy frecuente entre las cepas aisladas de *E. coli* de origen bovino. Se consideró que las cepas de *Salmonella* eran generalmente sensibles a la apramicina (CIM ≤16 µg/ml) y que <5% de las cepas de *Salmonella* Dublin eran resistentes a la apramicina.

Los datos clínicos presentados demostraban que Girolan era eficaz en el tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *E. coli* y brotes clínicos debidos a *Salmonella* Dublin cuando se administraba en una dosis diaria de 40 000 UI de apramicina por kilogramo de peso vivo (equivalente a 72 mg de producto por kg de peso vivo) durante 5 días consecutivos.

Pollos

En apoyo de la indicación para el tratamiento de colibacilosis, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

Se demostró que la CIM₉₀ de la apramicina frente a cepas europeas aisladas de *E. coli* era igual o inferior a 8 µg/ml y que la proporción de resistencia a la apramicina de *E. coli* procedente de pollos era inferior al 10%.

Los datos clínicos presentados demostraban que Girolan era eficaz en el tratamiento de colibacilosis cuando se administraba en una dosis diaria de 80 000 UI de apramicina por kilogramo de peso vivo (equivalente a 144 mg de producto por kg de peso vivo) durante 5 días consecutivos.

Respecto al uso de Girolan frente a *Salmonella*, se consideró que, de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1177/2006¹⁰, no debían utilizarse antibióticos para el control y el tratamiento de *Salmonella* en aves de corral, salvo en circunstancias excepcionales. Además, en el Reglamento (UE) n.º 2016/429 («Reglamento sobre sanidad animal») ¹² se establece que los Estados miembros podrán adoptar medidas relativas al uso de medicamentos veterinarios para las enfermedades de la lista, a fin de garantizar que la prevención o el control de dichas enfermedades sea lo más eficaz posible. Asimismo, la Comisión Europea adoptará los actos delegados con respecto a las modificaciones de la lista referida. Podrá incluirse una enfermedad en la lista si se ha evaluado conforme al artículo 7. En este sentido, en un reciente dictamen científico (2017) de la EFSA¹³ se ha evaluado la infección por *Salmonella* en aves de corral (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum y *Salmonella* arizonae) con arreglo a los criterios del Reglamento sobre sanidad animal. Según la evaluación realizada, se puede considerar que *Salmonella* es elegible para una intervención de la Unión según lo establecido en el artículo 5, apartado 3, del Reglamento sobre sanidad animal. Las principales especies animales que se incluirán en la lista son todas las especies de aves de corral y especies silvestres de Anseriformes y Galliformes, principalmente. El informe indica que, en los países desarrollados, los antibióticos rara vez se utilizan en granjas comerciales para el tratamiento de *Salmonella* Pullorum y *Salmonella* Gallinarum, puesto que no eliminan la

infección de las manadas y, en su lugar, se utilizan otras medidas de control, como un elevado nivel de bioseguridad, la restricción del desplazamiento de los animales o el vaciado sanitario. Por consiguiente, se ha eliminado esta indicación.

Conejos

En apoyo de la indicación para el tratamiento y la metafilaxis de enteritis bacterianas causadas por *E. coli*, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de la sensibilidad *in vitro* y datos clínicos que incluían estudios de campo.

Los datos limitados de la CIM indicaron una CIM₉₀ de la apramicina igual a 3,5 µg/ml frente a cepas de *E. coli* aisladas de conejos y una proporción <20% de cepas resistentes.

Los datos clínicos presentados demostraron que Girolan era eficaz para el tratamiento y la metafilaxis de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* cuando se administraba en una dosis diaria de 20 000 UI de apramicina por kilogramo de peso vivo (equivalente a 36 mg de producto por kg de peso vivo) durante 5 días consecutivos.

Evaluación de los riesgos

En cuanto a la calidad, se ha establecido una potencia teórica de 552 000 UI/g de sulfato de apramicina en el medicamento, basándose en los datos históricos de los lotes presentados. Se han eliminado de la información sobre el producto todas las referencias a «g de actividad de la apramicina» o a dispositivos de medición. Además, el periodo de validez se ha reducido a 18 meses.

Dado que los regímenes posológicos recomendados por el CVMP no se han incrementado, ni se han ampliado las indicaciones con respecto a las aprobadas en la mayoría de las fichas técnicas o resúmenes de las características del producto, la evaluación de la seguridad en las especies de destino y la seguridad para los usuarios no presenta nuevos aspectos. Las advertencias y precauciones armonizadas propuestas en la información sobre el producto se consideraron adecuadas para garantizar la seguridad del producto para los usuarios.

Se presentaron varios estudios de reducción de residuos en las diferentes especies de destino, que fueron variables en cuanto a la fiabilidad de los datos, el diseño y los informes presentados y posteriormente sus resultados. La armonización de los tiempos de espera se basó en los estudios mejor realizados y más fiables.

En este procedimiento de arbitraje no se ha estudiado el posible riesgo para el medio ambiente. Sin embargo, como no se han ampliado los regímenes posológicos ni las indicaciones, no aumenta la exposición del medio ambiente al principio activo.

Los riesgos asociados al uso de Girolan son los que se atribuyen en general a los antibióticos que se utilizan en animales destinados a la producción de alimentos, es decir, desarrollo de resistencia a los antibióticos en las bacterias diana, diseminación de bacterias resistentes/factores de resistencia, etc.

Aunque estos riesgos no se han evaluado de forma inequívoca, la posibilidad de que repercutan en la salud humana a través de resistencia cruzada a la gentamicina y otras sustancias del grupo de los aminoglucósidos es real. Las bacterias animales y humanas comparten los mismos factores de resistencia. La resistencia puede ser un problema directo cuando afecta a patógenos zoonóticos como *Campylobacter* y *Enterococcus*, o puede transferirse horizontalmente a los patógenos humanos a través de elementos genéticos móviles. La OMS considera que los aminoglucósidos

(2017)¹⁴ tienen suma importancia para el tratamiento de algunas infecciones zoonóticas en el ser humano (como infecciones por *Enterococcus*).

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

El riesgo de aparición de resistencia, que podría influir en la eficacia del producto y en la salud animal y humana en general, se limita con la adopción de las medidas siguientes:

- Restringir las indicaciones a aquellas sustentadas adecuadamente por datos de eficacia;
- La información sobre el producto armonizada de Girolan contiene la información necesaria para garantizar un uso seguro y eficaz del producto.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Se ha demostrado que Girolan y su denominación asociada Apralan es eficaz en las indicaciones aprobadas en cerdos (lechones destetados), terneros prerrumiantes, pollos (pollos de engorde) y conejos y citadas anteriormente.

Los riesgos para los usuarios se consideraron bajos y en la información sobre el producto se incluye información adecuada para garantizar la seguridad para el usuario.

Se han fijado tiempos de espera satisfactorios para garantizar la seguridad de los consumidores.

Tras considerar los motivos del procedimiento de arbitraje y los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, el CVMP concluyó que la relación riesgo/beneficio del producto sigue siendo positiva, sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el producto.

4. Procedimiento de revisión

Tras el dictamen del CVMP de 5 de octubre de 2017 sobre este procedimiento de arbitraje, los titulares de las autorizaciones de comercialización solicitaron una revisión del dictamen del CVMP.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron los motivos de la solicitud de revisión el 18 de diciembre de 2017.

El ámbito de la revisión fue el periodo de validez del producto antes de abrir el envase, que se redujo de 3 años a 18 meses. En los motivos detallados para solicitar la revisión, el TAC proponía un periodo de validez de 24 meses basándose en los datos de estabilidad presentados durante el procedimiento de arbitraje.

Se presentaron datos de 36 meses correspondientes a 3 lotes de producto terminado acondicionados en los envases finales (frascos, bolsas y dos sobres de tamaño diferente). Por tanto, los datos aportados incluyen un número suficiente de lotes en cada uno de los tipos de envase durante todo el periodo de validez propuesto. Los momentos de análisis de estos lotes no siempre se corresponden con las directrices actuales, pero en todos los casos se aportan datos de los 5 últimos momentos analizados en el estudio de estabilidad y, por tanto, se pueden analizar tendencias en los datos. Los resultados de la valoración se presentan como % de un valor teórico de 552 000 UI/g. Estos resultados indican que el producto terminado es estable durante 36 meses, sin cambios significativos en el contenido de principio activo. El análisis estadístico presentado por el TAC, en el que se demuestra que no hay cambios en la valoración a lo largo del tiempo, respalda también lo anterior. Ahora bien, en esos estudios de la estabilidad no se indican las condiciones de conservación, por lo que no queda claro si se han realizado a 25 °C/60 % h.r. de conformidad con los requisitos de la «Guideline on stability testing of existing active substances and related finished

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

products (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)»¹⁵. En la sección 6.4 del RCP aprobado del producto se indica que el producto no requiere condiciones especiales de conservación. Esta falta de precauciones de conservación del producto se basa en datos históricos y ya había sido aprobada en los respectivos Estados miembros antes del procedimiento de arbitraje. En el procedimiento de arbitraje no se facilitaron datos de la estabilidad en condiciones aceleradas. Aunque no está claro si los datos de la estabilidad se obtuvieron en condiciones controladas o no, la ausencia de cambios significativos en el contenido de principio activo y el hecho de que el producto tuviera históricamente un periodo de validez de 3 años han llevado a considerar que los datos son adecuados para justificar el periodo de validez de 2 años propuesto por el TAC para el producto terminado.

Conclusiones generales del CVMP tras la revisión

Tras examinar la información relevante presentada durante el procedimiento de evaluación inicial y los motivos detallados para solicitar la revisión por el TAC, el Comité concluyó que el dictamen previo del CVMP debía revisarse de la manera siguiente:

Sección 6.3 del RCP:

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.

Periodo de validez del producto reconstituido en agua de bebida o leche siguiendo las instrucciones: 24 horas.

Para presentaciones monodosis (sobres):

Periodo de validez después de abierto el envase primario: uso inmediato.

Para presentaciones multidosis (frasco y bolsa):

Periodo de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que:

- El CVMP ha estimado que el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- El CVMP ha revisado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por el titular de la autorización de comercialización y ha examinado todos los datos globales presentados;

El CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para Girolan y su denominación asociada Apralan indicadas en el anexo I, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluye en el anexo III.

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

Anexo III

Resumen de las características del producto y etiqueta-prospecto

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre inventado> polvo para administración en agua de bebida o en leche para porcino, bovino (terneros), pollos y conejos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g contiene:

Sustancia activa:

Apramicina552.000 UI* (como apramicina sulfato)

* UI – unidades internacionales

Excipientes:

Ninguno.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida o en leche.

Polvo granulado de color marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Porcino (lechones destetados), bovino (terneros prerrumiantes), pollos (pollos de engorde) y conejos.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino (lechones destetados):

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* sensible a apramicina.

Terneros (prerrumiantes):

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* y brotes de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) sensible a la apramicina. El tratamiento debe basarse en la confirmación previa de los serotipos de *Salmonella* implicados o, al menos, en la disponibilidad de datos epidemiológicos que confirmen la presencia de este serotipo.

Pollos:

Tratamiento de colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensible a la apramicina.

Conejos:

Tratamiento y metafilaxis de enteritis bacteriana causada por *Escherichia coli* sensible a la apramicina. La presencia de la enfermedad en los animales debe establecerse antes del uso del medicamento veterinario.

4.3 Contraindicaciones

No usar en caso de hipersensibilidad a la apramicina.

No usar en terneros con rumen funcional.

No utilizar en animales con alteraciones renales.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Ninguna.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso de este medicamento veterinario debe basarse en la confirmación bacteriológica del diagnóstico y la realización de una prueba de sensibilidad de la bacteria causante del proceso, aislada del animal. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso.

Cuando se realiza un diagnóstico de *Salmonella* Dublín en la granja, se deben considerar las medidas de control, incluida la monitorización continua del estado de la enfermedad, la vacunación, la bioseguridad y los controles de movimiento. Se deben seguir los programas nacionales de control cuando estén disponibles.

El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la apramicina y disminuir la eficacia del tratamiento con aminoglucósidos como consecuencia de la aparición de resistencias cruzadas.

Cuando se utilice este medicamento se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales o regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Las personas con hipersensibilidad conocida a la apramicina u otro aminoglucósido deben evitar cualquier contacto con el medicamento veterinario.

Puede causar irritación o sensibilización después del contacto con la piel, los ojos o inhalación.

Evitar el contacto con los ojos, la piel y mucosas, así como la inhalación del polvo durante la preparación del agua/leche medicamentosa.

Usar un equipo de protección individual consistente en guantes, mascarilla, gafas y ropa protectora al manipular el medicamento veterinario.

Lavar las manos después de usar.

En caso de contacto con los ojos, lavar la zona afectada con abundante agua. En caso de contacto con la piel, lavar con abundante agua y jabón. Si la irritación continúa, consultar con un médico.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

En caso de aparición de síntomas después de la exposición, como erupción cutánea, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta. Hinchazón de la cara, los labios y los ojos o la dificultad para respirar son síntomas más graves y requieren asistencia médica urgente.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Ninguna conocida.

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Cerdas:

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Bovino:

No utilizar este medicamento durante la gestación o la lactancia.

Conejos:

Dosis orales de apramicina administradas desde el 6° al 18° día de gestación (incluyendo dosis inferiores a las terapéuticas) han demostrado efectos fetotóxicos. No administrar este medicamento a conejas en gestación.

Pollos:

No usar en gallinas ponedoras durante la puesta y en las cuatro semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los aminoglucósidos pueden tener un efecto negativo en la función renal. La administración de aminoglucósidos a animales que padecen insuficiencia renal o en combinación con sustancias que también afectan a la función renal puede presentar un riesgo de intoxicación.

Los aminoglucósidos pueden causar bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, se recomienda tenerlo en cuenta al anestesiarse a los animales tratados.

4.9 Posología y vía de administración

Vía de administración:

Administración en agua de bebida. Los sistemas de bebida deben estar limpios y libres de óxido para evitar la disminución de la actividad de la sustancia activa.

En el caso de terneros puede administrarse en leche o en el lactoreemplazante.

Posología:

Porcino:

Administrar 12.500 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 22,5 mg de medicamento veterinario / kg de peso vivo), durante 7 días consecutivos.

Terneros:

Administrar 40.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 72 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo), durante 5 días consecutivos.

Pollos:

Administrar 80.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 144 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo) durante 5 días consecutivos.

Conejos:

Administrar 20.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día (correspondientes a 36 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo), durante 5 días consecutivos.

El consumo de agua/leche/lactoreemplazante depende de la condición clínica del animal. Para asegurar una dosificación correcta, la concentración de apramicina en el agua/leche/lactoreemplazante, se ajustará teniendo en cuenta el consumo diario.

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una dosificación insuficiente.

El agua medicamentosa debe ser la única fuente de bebida. El agua medicamentosa debe renovarse cada 24 horas. Las soluciones en leche y lactoreemplazante reconstituido deben prepararse inmediatamente antes del uso.

Los animales con condiciones clínicas agudas o graves que no pueden beber deben recibir un tratamiento parenteral adecuado.

La cantidad de medicamento veterinario (mg) que se incorporará por 1 l de agua o leche se establecerá de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg de medicamento por kg de peso medio de los animales por día)} \times \text{peso medio de los animales (kg) a ser tratados}}{\text{consumo medio agua (l/animal)}} = \text{mg de medicamento veterinario por litro de agua de bebida/leche}$$

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

Cerdos: Se ha administrado hasta nueve veces la dosis de uso recomendada a los cerdos en el agua de bebida durante 28 días sin reacciones adversas.

Terneros: A los terneros se les administró apramicina en el lactoreemplazante, diariamente durante cinco días, a dosis de hasta 120 mg / kg de peso vivo. No hubo efectos tóxicos.

Pollos: No hubo mortalidad cuando se administró a los pollos una sola dosis oral de 1.000 mg / kg de peso vivo. Los pollos recibieron hasta 5 veces el nivel recomendado durante 15 días sin reacciones adversas.

Las posibles intoxicaciones pueden reconocerse por los siguientes síntomas: heces blandas, diarrea, vómitos (pérdida de peso, anorexia y similares), insuficiencia renal y efectos en el sistema nervioso central (actividad reducida, pérdida de reflejos, convulsiones, etc.). No exceder la dosis recomendada.

4.11 Tiempo(s) de espera

Porcino:

Carne: Cero días.

Terneros:

Carne: 28 días.

Pollos:

Carne: Cero días.

No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano. No usar en las 4 semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta.

Conejos:

Carne: Cero días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos intestinales, antibióticos.

Código ATC vet: QA07AA92.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La apramicina es un antibacteriano aminoglucósido bactericida de amplio espectro, cuya acción resulta de la fijación sobre la subunidad 30S de los ribosomas, impidiendo la síntesis proteica y alterando la permeabilidad de la membrana de las bacterias. Su principal actividad es frente a bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli* y *Salmonella* spp)

Mecanismos de resistencia: diferentes enzimas aminoglucósido 3-N acetiltransferasa (AAC-3) se han relacionado con la resistencia a la apramicina. Estos enzimas confieren una resistencia cruzada frente a otros aminoglucósidos. Algunas cepas de *Salmonella Typhimurium* DT104 además de resistencia

frente a betalactámicos, estreptomicina, tetraciclinas y sulfonamidas poseen un plásmido de resistencia conjugativa frente a apramicina. La resistencia a apramicina puede verse influida por la co-selección (se ha descrito que la resistencia a apramicina está localizada en el mismo elemento genético móvil que otros determinantes resistentes en *Enterobacteriaceae*) y resistencia cruzada (por ej., con gentamicina).

La resistencia desarrollada por la resistencia cromosómica es mínima para la mayoría de los aminoglucósidos.

5.2 Datos farmacocinéticos

La administración oral de apramicina está destinada a la actividad antimicrobiana en el intestino; la apramicina se absorbe poco, pero la absorción puede aumentar en animales jóvenes y en animales con la barrera intestinal alterada.

Absorción:

La absorción puede ser alta en animales recién nacidos, pero disminuye rápidamente en las primeras semanas de vida.

Terneros. Los niveles séricos alcanzan un pico en aproximadamente 6 horas con un valor de 2.4 µg / ml después de la administración oral de 40 mg de apramicina/kg de peso vivo.

Distribución, biotransformación y excreción:

La apramicina se excreta principalmente a través de las heces, en forma activa, y solo una pequeña cantidad se excreta por la orina.

Cerdos. Una muy pequeña parte del metabolismo de la apramicina tiene lugar en el animal.

La administración de apramicina ¹⁴C a cerdos de 10 kg resultó en una recuperación de apramicina ¹⁴C en heces de aproximadamente el 83% y un 4% en orina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades principales

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.

Periodo de validez después de su disolución según las instrucciones: 24 horas.

Para formatos de dosis única (sobres):

Período de validez después de abierto el envase primario: uso inmediato.

Para formatos multidosis (frasco y bolsa):

Período de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Sobre ionómero de tereftalato de polietileno de 4 capas (PET)/polietileno/aluminio/surlyn, termosellado. Cada sobre contiene 1×10^6 UI de sulfato de apramicina y 1,8 g de producto. Los sobres se embalan en cajas de cartón que contienen 50 sobres.

Sobre ionómero de tereftalato de polietileno de 4 capas (PET)/polietileno/aluminio/surlyn, termosellado. Cada sobre contiene 2×10^6 UI de sulfato de apramicina y 3,6 g de producto. Los sobres se embalan en cajas de cartón que contienen 50 sobres.

Frasco de polietileno de alta densidad con tapón de rosca de polipropileno. Cada frasco contiene 50×10^6 UI de sulfato de apramicina y 91 g de producto.

Bolsa laminada de papel, con fondo preformado, con cierre termosellado. Cada bolsa contiene 1.000×10^6 UI de sulfato de apramicina y 1.812 g de producto.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completar a nivel nacional.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Para completar a nivel nacional.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón (sobre)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre inventado> polvo para administración en agua de bebida o en leche para porcino, bovino (terneros), pollos y conejos.
Apramicina (sulfato)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

1 g contiene 552.000 UI de apramicina (como apramicina sulfato)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida o en leche.

4. TAMAÑO DEL ENVASE

50 sobres

5. ESPECIES DE DESTINO

Porcino, bovino, pollos y conejos.

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

Lea el prospecto antes de usar.

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Tiempos de espera:

Porcino:

Carne: Cero días.

Terneros:

Carne: 28 días.

Pollos:

Carne: Cero días.

No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano.
No usar en las 4 semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta .

Conejos:

Carne: Cero días.

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)
--

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

Una vez diluido, utilizar antes de 24 horas.

Una vez abierto, uso inmediato.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Eliminación: lea el prospecto.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE
--

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”
--

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Para completar a nivel nacional.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN
--

Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO**Sobre****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

<Nombre inventado> polvo para administración en agua de bebida o en leche para porcino, bovino (terneros), pollos y conejos.
Apramicina (sulfato)

2. CANTIDAD DE (LAS) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

1 g contiene 552.000 UI de apramicina (como apramicina sulfato)

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN NÚMERO DE DOSIS

1 x 10⁶ UI
2 x 10⁶ UI

4. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

5 TIEMPO(S) DE ESPERA

Tiempos de espera:

Porcino:

Carne: Cero días.

Terneros:

Carne: 28 días.

Pollos:

Carne: Cero días.

No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano.

No usar en las 4 semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta .

Conejos:

Carne: Cero días.

6 NÚMERO DE LOTE

Lote:

7. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

Una vez diluido, utilizar antes de 24 horas.

Una vez abierto, uso inmediato.

8. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”
--

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL ENVASE PRIMARIO – ETIQUETA PROSPECTO**Frasco y bolsa (etiqueta)**

- 1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES**

Titular de la autorización de comercialización:

Para completar a nivel nacional.

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Para completar a nivel nacional.

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre inventado> polvo para administración en agua de bebida o en leche para porcino, bovino (terneros), pollos y conejos

Apramicina (sulfato)

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

1 g contiene 552.000 UI de apramicina (como apramicina sulfato)

Polvo granulado de color marrón claro

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida o en leche.

5. TAMAÑO DEL ENVASE

50 x 10⁶ UI (frasco)

1.000 x 10⁶ UU (bolsa)

6. INDICACIONES

Porcino (lechones destetados):

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* sensible a apramicina.

Terneros prerrumiantes:

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* y brotes de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) sensible a la apramicina. El tratamiento debe basarse en la confirmación previa de los serotipos de *Salmonella* implicados o, al menos, en la disponibilidad de datos epidemiológicos que confirmen la presencia de este serotipo.

Pollos:

Tratamiento de colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensible a la apramicina.

Conejos:

Tratamiento y metafilaxis de enteritis bacteriana causada por *Escherichia coli* sensible a la apramicina. La presencia de la enfermedad en los animales debe establecerse antes del uso del medicamento veterinario.

7. CONTRAINDICACIONES

No usar en caso de hipersensibilidad conocida a la apramicina.

No usar en terneros con rumen funcional.

No utilizar en animales con alteraciones renales.

8. REACCIONES ADVERSAS

Ninguna conocida.

Si observa algún efecto de gravedad, incluso aquellos no mencionados en esta etiqueta-prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

9. ESPECIES DE DESTINO

Porcino (lechones destetados), bovino (terneros prerrumiantes), pollos (pollos de engorde) y conejos.

10. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración:

Administración en agua de bebida. Los sistemas de bebida deben estar limpios y libres de óxido para evitar la disminución de la actividad de la sustancia activa.

En el caso de terneros puede administrarse en leche o en lactoreemplazante.

Posología:

Porcino:

Administrar 12.500 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 22,5 mg de medicamento veterinario / kg de peso vivo), durante 7 días consecutivos.

Terneros:

Administrar 40.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 72 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo), durante 5 días consecutivos.

Pollos:

Administrar 80.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 144 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo) durante 5 días consecutivos.

Conejos:

Administrar 20.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 36 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo), durante 5 días consecutivos.

11. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

El consumo de agua/leche/lactoreemplazante depende de la condición clínica del animal. Para asegurar una dosificación correcta, la concentración de apramicina en agua/leche/lactoreemplazante, se ajustará teniendo en cuenta el consumo diario.

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una dosificación insuficiente.

El agua medicamentosa debe ser la única fuente de bebida. El agua medicamentosa debe renovarse cada 24 horas. Las soluciones en leche y lactoreemplazante reconstituido deben prepararse inmediatamente antes del uso.

Los animales con condiciones clínicas agudas o graves que no pueden beber deben recibir un tratamiento parenteral adecuado.

La cantidad de medicamento veterinario (mg) que se incorporará por 1 l de agua o leche se establecerá de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg de medicamento por kg de peso medio de los animales por día)}}{\text{consumo medio agua (l/animal)}} \times \text{peso medio de los animales (kg) a ser tratados} = \text{mg de medicamento veterinario por litro de agua de bebida/leche}$$

12. TIEMPO(S) DE ESPERA

Porcino:

Carne: Cero días.

Terneros:

Carne: 28 días.

Pollos:

Carne: Cero días.

No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano.

No usar en las 4 semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta.

Conejos:

Carne: Cero días.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

14. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso de este medicamento veterinario debe basarse en la confirmación bacteriológica del diagnóstico y la realización de una prueba de sensibilidad de la bacteria causante del proceso, aislada del animal.

Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso.

Cuando se realiza un diagnóstico de *Salmonella* Dublín en la granja, se deben considerar las medidas de control, incluida la monitorización continua del estado de la enfermedad, la vacunación, la bioseguridad y los controles de movimiento. Se deben seguir los programas nacionales de control cuando estén disponibles.

El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la apramicina y disminuir la eficacia del tratamiento con aminoglucósidos como consecuencia de la aparición de resistencias cruzadas. Cuando se utilice este medicamento se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales o regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Las personas con hipersensibilidad conocida a la apramicina u otro aminoglucósido deben evitar cualquier contacto con el medicamento veterinario.

Puede causar irritación o sensibilización después de contacto con la piel, los ojos o inhalación.

Evitar el contacto con los ojos, la piel y mucosas, así como la inhalación del polvo durante la preparación del agua/leche medicamentosa.

Usar un equipo de protección individual consistente en guantes, mascarilla, gafas y ropa protectora al manipular el medicamento veterinario.

Lavar las manos después de usar.

En caso de contacto con los ojos, lavar la zona afectada con abundante agua. En caso de contacto con la piel, lavar con abundante agua y jabón. Si la irritación continúa, consultar con un médico.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrela el prospecto o la etiqueta.

En caso de aparición de síntomas después de la exposición, como erupción cutánea, consulte con un médico inmediatamente y muéstrela el prospecto o la etiqueta. Hinchazón de la cara, los labios y los ojos o la dificultad para respirar son síntomas más graves y requieren asistencia médica urgente.

Gestación y lactancia:

Cerdas:

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Bovino:

No utilizar este medicamento durante la gestación o la lactancia.

Conejos:

Dosis orales de apramicina administradas desde el 6º al 18º día de gestación (incluyendo dosis inferiores a las terapéuticas), han demostrado efectos fetotóxicos. No administrar este medicamento a conejas en gestación.

Puesta:

Gallinas:

No usar en gallinas ponedoras y en las cuatro semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Los aminoglucósidos pueden tener un efecto negativo en la función renal. La administración de aminoglucósidos a animales que padecen insuficiencia renal o en combinación con sustancias que también afectan la función renal puede presentar un riesgo de intoxicación.

Los aminoglucósidos pueden causar bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, se recomienda tenerlo en cuenta al anestesiarse a los animales tratados.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Cerdos: Se ha administrado hasta nueve veces la dosis de uso recomendada a cerdos en el agua de bebida durante 28 días, sin reacciones adversas.

Terneros: Se les administró apramicina en el lactoreemplazante diariamente durante cinco días, a dosis de hasta 120 mg / kg de peso vivo. No hubo efectos tóxicos.

Pollos: No hubo mortalidad al administrar a los pollos una sola dosis oral de 1.000 mg / kg de peso vivo. Los pollos recibieron hasta 5 veces el nivel recomendado durante 15 días sin reacciones adversas.

Las posibles intoxicaciones pueden reconocerse por los siguientes síntomas: heces blandas, diarrea, vómitos (pérdida de peso, anorexia y similares), insuficiencia renal y efectos en el sistema nervioso central (actividad reducida, pérdida de reflejos, convulsiones, etc.).
No exceder la dosis recomendada.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

15. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

16. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ
--

<DD/MM/AAAA>

Para completar a nivel nacional.

17. INFORMACIÓN ADICIONAL

Naturaleza y composición del envase primario:

Frasco de polietileno de alta densidad con tapón de rosca de polipropileno. Cada frasco contiene 50 x 10⁶ UI de sulfato de apramicina y 91 g de producto.

Bolsa laminada de papel, con fondo preformado, con cierre termosellado. Cada bolsa contiene 1.000 x 10⁶ UI de sulfato de apramicina y 1.812 g de producto.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

18. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE
--

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

19. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”
--

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

20. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

Una vez diluido, utilizar antes de 24 horas.

Una vez abierto, utilizar antes de 28 días.

21. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

22. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN
--

Lot:

B. PROSPECTO

(sobre)

PROSPECTO:

<Nombre inventado> polvo para administración en agua de bebida o en leche para porcino, bovino (terneros), pollos y conejos

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización:

Para completar a nivel nacional.

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Para completar a nivel nacional.

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre inventado> polvo para administración en agua de bebida o en leche para porcino, bovino (terneros), pollos y conejos.

Apramicina (sulfato)

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

1 g contiene 552.000 UI de apramicina (como apramicina sulfato)

Polvo granulado marrón claro

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Porcino (lechones destetados):

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* sensible a apramicina.

Terneros prerrumiantes:

Tratamiento de enteritis bacterianas causadas por *Escherichia coli* y brotes de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin (*Salmonella* Dublin) sensible a la apramicina. El tratamiento debe basarse en la confirmación previa de los serotipos de *Salmonella* implicados o, al menos, en la disponibilidad de datos epidemiológicos que confirmen la presencia de este serotipo.

Pollos:

Tratamiento de colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensible a la apramicina.

Conejos:

Tratamiento y metafilaxis de enteritis bacteriana causada por *Escherichia coli* sensible a la apramicina. La presencia de la enfermedad en los animales debe establecerse antes del uso del medicamento veterinario.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en caso de hipersensibilidad conocida a la apramicina.

No usar en terneros con rumen funcional.

No utilizar en animales con alteraciones renales.

6. REACCIONES ADVERSAS

Ninguna conocida.

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Porcino (lechones destetados), bovino (terneros prerrumiantes), pollos (pollos de engorde) y conejos.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración:

Administración en agua de bebida. Los sistemas de bebida deben estar limpios y libres de óxido para evitar la disminución de la actividad de la sustancia activa.

En el caso de terneros puede administrarse en leche o en lactoreemplazante.

Posología:

Porcino:

Administrar 12.500 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 22.5 mg de medicamento veterinario / kg de peso vivo), durante 7 días consecutivos.

Terneros:

Administrar 40.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 72 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo), durante 5 días consecutivos.

Pollos:

Administrar 80.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 144 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo) durante 5 días consecutivos.

Conejos:

Administrar 20.000 UI de apramicina sulfato/kg p.v./día, (correspondientes a 36 mg de medicamento veterinario/ kg de peso vivo), durante 5 días consecutivos.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

El consumo de agua/leche/lactoreemplazante depende de la condición clínica del animal. Para asegurar una dosificación correcta, la concentración de apramicina en agua/leche/lactoreemplazante, se ajustará teniendo en cuenta el consumo diario.

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una dosificación insuficiente.

El agua medicamentosa debe ser la única fuente de bebida. El agua medicamentosa debe renovarse cada 24 horas. Las soluciones en leche y lactoreemplazante reconstituido deben prepararse inmediatamente antes del uso.

Los animales con condiciones clínicas agudas o graves que no pueden beber deben recibir un tratamiento parenteral adecuado.

La cantidad de medicamento veterinario (mg) que se incorporará por 1 l de agua o leche se establecerá de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg de medicamento por kg de peso medio de los animales por día)} \times \text{peso medio de los animales (kg) a ser tratados}}{\text{consumo medio agua (l/animal)}} = \text{mg de medicamento veterinario por litro de agua de bebida/leche}$$

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Porcino:

Carne: Cero días.

Terneros:

Carne: 28 días.

Pollos:

Carne: Cero días.

No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano.

No usar en las 4 semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta.

Conejos:

Carne: Cero días.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la caja después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Período de validez después de abierto el envase: uso inmediato.

Periodo de validez después de su disolución según las instrucciones: 24 horas.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Precauciones especiales para su uso en animales:

El uso de este medicamento veterinario debe basarse en la confirmación bacteriológica del diagnóstico y la realización de una prueba de sensibilidad de la bacteria causante del proceso, aislada del animal.

Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso.

Cuando se realiza un diagnóstico de *Salmonella* Dublín en la granja, se deben considerar las medidas de control, incluida la monitorización continua del estado de la enfermedad, la vacunación, la bioseguridad y los controles de movimiento. Se deben seguir los programas nacionales de control cuando estén disponibles.

El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la apramicina y disminuir la eficacia del tratamiento con aminoglucósidos como consecuencia de la aparición de resistencias cruzadas.

Cuando se utilice este medicamento se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales o regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Las personas con hipersensibilidad conocida a la apramicina u otro aminoglucósido deben evitar cualquier contacto con el medicamento veterinario.

Puede causar irritación o sensibilización después del contacto con la piel, los ojos o inhalación.

Evitar el contacto con los ojos, la piel y mucosas, así como la inhalación del polvo durante la preparación del agua/leche medicamentosa.

Usar un equipo de protección individual consistente en guantes, mascarilla, gafas y ropa protectora al manipular el medicamento veterinario.

Lavarse las manos después de usar.

En caso de contacto con los ojos lavar la zona afectada con abundante agua. En caso de contacto con la piel, lavar con abundante agua y jabón. Si la irritación continúa, consultar con un médico.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

En caso de aparición de síntomas después de la exposición, como erupción cutánea, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta. Hinchazón de la cara, los labios y los ojos o la dificultad para respirar son síntomas más graves y requieren asistencia médica urgente.

Gestación y lactancia:

Cerdas:

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Bovino:

No utilizar este medicamento durante la gestación o la lactancia.

Conejos:

Dosis orales de apramicina administradas desde el 6° al 18° día de gestación (incluyendo dosis inferiores a las terapéuticas), han demostrado efectos fetotóxicos. No administrar este medicamento a conejas en gestación.

Puesta:

No usar en gallinas ponedoras y en las cuatro semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Los aminoglucósidos pueden tener un efecto negativo en la función renal. La administración de aminoglucósidos a animales que padecen insuficiencia renal o en combinación con sustancias que también afectan la función renal puede presentar un riesgo de intoxicación.

Los aminoglucósidos pueden causar bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, se recomienda tenerlo en cuenta al anestesiarse a los animales tratados.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Cerdos: Se ha administrado hasta nueve veces la dosis de uso recomendada a los cerdos en el agua de bebida durante 28 días sin reacciones adversas.

Terneros: Se administró apramicina en el lactoreemplazante diariamente durante cinco días, a dosis de hasta 120 mg / kg de peso vivo. No hubo efectos tóxicos.

Pollos: No hubo mortalidad cuando los pollos recibieron una sola dosis oral de 1.000 mg / kg de peso vivo. Los pollos recibieron hasta 5 veces el nivel de dosis recomendado durante 15 días, sin reacciones adversas.

Las posibles intoxicaciones pueden reconocerse por los siguientes síntomas: heces blandas, diarrea, vómitos (pérdida de peso, anorexia y similares), insuficiencia renal y efectos en el sistema nervioso central (actividad reducida, pérdida de reflejos, convulsiones, etc.).
No exceder la dosis recomendada.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

<DD/MM/AAAA>

Para completar a nivel nacional.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Naturaleza y composición del envase primario:

Sobre ionómero de tereftalato de polietileno de 4 capas (PET)/polietileno/aluminio/surlyn, termosellado. Cada sobre contiene 1×10^6 UI de sulfato de apramicina y 1,8 g de producto. Los sobres se embalan en cajas de cartón que contienen 50 sobres.

Sobre ionómero de tereftalato de polietileno de 4 capas (PET)/polietileno/aluminio/surlyn, termosellado. Cada sobre contiene 2×10^6 UI de sulfato de apramicina y 3,6 g de producto. Los sobres se embalan en cajas de cartón que contienen 50 sobres.

Frasco de polietileno de alta densidad con tapón de rosca de polipropileno. Cada frasco contiene 50×10^6 UI de sulfato de apramicina y 91 g de producto.

Bolsa laminada de papel, con fondo preformado, con cierre termosellado. Cada bolsa contiene 1.000×10^6 UI de sulfato de apramicina y 1.812 g de producto.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.