

Annexe I

Liste des noms, forme pharmaceutiques, dosage des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration, titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les Etats membres

Etats membres EU/EEA	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Danemark	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Sulfate d'apramycine	333 mg/ml de sulfate d'apramycine équivalent à 230 mg/ml d'apramycine	Poudre à utiliser dans l'eau de boisson	Veaux, porcs	Orale
France	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Sulfate d'apramycine	1 g de poudre contient 1 g d'apramycine (sous forme de sulfate)	Poudre pour solution buvable	Veaux, porcs, lapins	Orale
Allemagne	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)	Sulfate d'apramycine	1 g de poudre contient 500 mg d'apramycine sous forme de sulfate d'apramycine dans 2,2 ml, équivalent à 1 g de poudre	Poudre à utiliser dans l'eau de boisson	Porcs (porcelets et porcs d'engraissement)	Orale
Irlande	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Sulfate d'apramycine	100% m/m	Poudre pour solution buvable	Veaux, porcs, poulets	Orale

Etats membres EU/EEA	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Italie	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	Sulfate d'apramycine	100 g de poudre contient 100 g de sulfate d'apramycine	Poudre pour solution buvable	Porcs, poulets de chair, lapins	Orale
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	Sulfate d'apramycine	Sulfate d'apramycine équivalent à 50 g d'apramycine activité par flacon. Sulfate d'apramycine équivalent à 1000 g d'apramycine activité par sac.	Poudre pour solution buvable	Veaux, porcs, poulets	Orale
Espagne	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, nº 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Sulfate d'apramycine	Sulfate d'apramycine équivalent à 50 g d'apramycine activité par flacon. Sulfate d'apramycine équivalent à 1000 g d'apramycine activité par sac.	Poudre pour solution buvable	Veaux, porcs, poulets, lapins	Orale

Etats membres EU/EEA	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Pays-Bas	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Sulfate d'apramycine	100%	Poudre pour administration orale	Veaux pré-ruminants, porcs, poulets de chair	Orale
Royaume-Uni	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Sulfate d'apramycine	Sulfate d'apramycine équivalent à 50 g d'apramycine activité par flacon. Sulfate d'apramycine équivalent à 1 g d'apramycine activité par sachet. Sulfate d'apramycine équivalent à 1000 g d'apramycine activité par sac.	Poudre pour solution buvable	Veaux, Porcs, Poulets	Orale

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Girolan et son nom associé Apralan (voir annexe I)

1. Introduction

Girolan et son nom associé Apralan se présentent sous la forme d'une poudre pour administration dans de l'eau de boisson/du lait et contiennent le principe actif sulfate d'apramycine. L'apramycine est un antibiotique aminocyclitol à large spectre produit à partir d'une souche de *Streptomyces tenebrarius*. L'apramycine est bactéricide lorsqu'il est administré aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) et est efficace tant contre les bactéries à Gram négatif que contre les bactéries à Gram positif, ainsi que contre certaines souches de mycoplasme.

Le 24 juin 2016, l'Espagne a soumis à l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») une notification de saisine conformément à l'article 34 de la directive 2001/82/CE, concernant Girolan et son nom associé Apralan. La notification de saisine était basée sur des inquiétudes quant aux décisions nationales divergentes qui ont été prises par les États membres de l'UE, lesquelles ont donné lieu à des divergences dans les informations sur le produit en ce qui concerne, entre autres, les espèces cibles, les indications d'utilisation, la posologie (dose et durée) et les temps d'attente. Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a été invité à rendre un avis sur la question et à harmoniser les informations sur le produit pour Girolan et son nom associé Apralan (ci-après «Girolan»).

2. Discussion des données disponibles

Le CVMP a noté que, dans l'ensemble des informations sur le produit relatives à Girolan, le principe actif était exprimé en «g d'activité apramycine». Cette expression n'a pas été jugée acceptable, étant donné que la concentration du principe actif doit être exprimée en UI/g, puisque le dosage est déterminé au moyen d'une méthode microbiologique. À partir de données historiques sur des lots, une teneur cible de 552 000 UI/g d'apramycine a été établie et toutes les références au «g d'activité apramycine» reprises dans les informations sur le produit ont été remplacées par une expression en UI/g équivalente. En outre, dans certains États membres, un dispositif de dosage a été autorisé pour l'administration de Girolan. Ce dispositif n'a pas non plus été jugé acceptable, dans la mesure où un dosage en fonction du poids du produit a été considéré comme le plus approprié en ce qui concerne la reproductibilité de la dose et, par conséquent, toutes les références au dispositif de dosage ont été supprimées dans les informations sur le produit. En outre, au regard des données fournies et conformément à la «Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form (EMA/CVMP/453/01)¹» [Note explicative relative au début de la durée de conservation de la forme pharmaceutique finie (EMA/CVMP/453/01)], la durée de conservation du médicament à usage vétérinaire tel que conditionné pour la vente, qui était fixée à 3 ans, a été réduite à 18 mois.

Porcs (porcelets sevrés)

Les porcs ont été autorisés en tant qu'espèce cible pour tous les produits concernés par cette procédure de saisine, au même titre que l'indication proposée, à savoir: «Traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *Escherichia coli* sensible à l'apramycine.» À l'appui de ce qui précède, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Dans le cadre d'une étude paneuropéenne de grande envergure, les valeurs des CMI₉₀ pour l'apramycine contre *E. coli* chez les porcs ont été établies à 16 µg/ml. Ces données concordent avec la

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

littérature publiée. Une valeur seuil épidémiologique $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ a été proposée pour *E. coli* d'origine porcine. Des données récentes relatives aux isolats cliniques provenant de divers pays européens ont montré une augmentation de la proportion de résistance d'*E. coli* à l'apramycine. Plusieurs études ont indiqué des pourcentages de résistance de 38% (données de CMI) ou des pourcentages encore supérieurs concernant la diffusion de disque (jusqu'à 82,1%).

En ce qui concerne les études de terrain, les résultats de 23 essais ayant recours à Girolan sous la forme d'une poudre soluble dans le traitement de la colibacillose post-sevrage ont été fournis. Ces essais ont été menés en Grèce, en Italie, en Espagne, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Canada. Les études ont analysé l'effet de doses d'apramycine situées entre 3,45 mg/kg de poids corporel (p.c.)/jour et 75 mg/kg de p.c./jour, administrées dans de l'eau de boisson, pendant 3, 5 ou 7 jours consécutifs. L'efficacité de l'apramycine, telle que mesurée par l'augmentation de la prise de poids, l'amélioration de l'efficacité de l'alimentation, la réduction du taux de mortalité et la réduction de la sévérité de la diarrhée et des signes cliniques, a été démontrée. L'administration quotidienne d'apramycine dans de l'eau de boisson à une dose de 12 500 UI d'apramycine par kg de p.c. (soit 22,5 mg de produit/kg de p.c.) pendant sept jours s'est révélée être une méthode efficace de contrôle de la colibacillose post-sevrage chez les porcelets.

Il convient de noter que, dans certains États membres, l'utilisation de Girolan a également été autorisée afin de lutter contre les *Salmonella* chez les porcs. Toutefois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a décidé de retirer cette indication, en l'absence d'éléments probants. Le CVMP a accepté cette suppression des *Salmonella* des indications.

En ce qui concerne le temps d'attente, les données relatives à la déplétion des résidus ont indiqué que l'apramycine n'est généralement pas bien absorbée au niveau intestinal après une administration par voie orale, ce qui concorde avec les informations disponibles dans la littérature publiée. Par conséquent, le temps d'attente de zéro jour proposé pour la viande et les abats de porc a été jugé acceptable.

Veaux préruminants

Les veaux ont été autorisés en tant qu'espèce cible au Danemark, en France, en Irlande, aux Pays-Bas, au Portugal, en Espagne et au Royaume-Uni. À l'appui de l'indication proposée, à savoir «Traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *Escherichia coli* et des épidémies cliniques dues à des *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérotype Dublin sensibles à l'apramycine», le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Dans le cadre d'une étude paneuropéenne de grande envergure, les valeurs des CMI₉₀ pour l'apramycine contre *E. coli* chez les veaux ont été établies à 16 $\mu\text{g/ml}$. Ces données concordent avec les informations disponibles dans la littérature publiée. Une valeur seuil épidémiologique $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ a été proposée pour *E. coli* d'origine bovine. Des données additionnelles relatives aux isolats cliniques provenant de divers pays européens ont montré que la proportion de résistance d'*E. coli* à l'apramycine atteignait 12%.

Bien qu'il ait été estimé que les souches de *Salmonella* sont généralement sensibles à l'apramycine (CMI $\leq 16 \mu\text{g/ml}$), il convient de noter que seules les épidémies de *Salmonella* accompagnées de signes cliniques (dans le cas des veaux, provoquées par le sérotype Dublin de *Salmonella*) doivent être traitées à l'aide d'apramycine. Les données supplémentaires fournies, qui datent de 2014, indiquent que le sérotype Dublin de *Salmonella* était principalement sensible à l'apramycine (96,5% des isolats sont sensibles à tous les antimicrobiens étudiés, y compris l'apramycine).

Sept essais ont été menés sous la forme d'une étude en aveugle en Grèce, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni. Ces études portaient sur des veaux mâles âgés d'environ une semaine infectés

naturellement par *E. coli* et/ou *Salmonella* spp. L'apramycine a été administrée selon la posologie suivante: 0, 20 et 40 mg d'activité apramycine par kg de p.c. une fois par jour pendant cinq jours consécutifs. Tous les veaux étaient soumis à un examen clinique complet quotidien au minimum pendant la première semaine de chaque essai. L'apramycine administrée par voie orale à des veaux une fois par jour pendant cinq jours à une dose de 20 mg d'apramycine/kg de p.c. ou de 40 mg d'apramycine/kg de p.c. s'est montrée efficace pour réduire la mortalité. Les veaux survivants dans le groupe témoin non traité ne sont pas parvenus à prendre de poids pendant la période de douze jours, alors que les animaux survivants dans les groupes traités présentaient des augmentations significatives de prise de poids moyenne quotidienne. Le score clinique total dans le groupe recevant 40 mg d'apramycine/kg de p.c. a connu une amélioration plus rapide que celui du groupe recevant 20 mg d'apramycine/kg de p.c., lequel a, pour sa part, connu une amélioration plus rapide que le groupe recevant 0 mg d'apramycine/kg de p.c. Toutes les bactéries isolées à partir des animaux traités et non traités étaient sensibles à une dose inférieure ou égale à 16 µg/ml d'apramycine. L'administration d'apramycine par voie orale à une dose de 20 mg/kg de p.c. ou de 40 mg/kg de p.c. pendant cinq jours consécutifs s'est révélée efficace en conditions de terrain pour traiter la colibacillose et la salmonellose chez les jeunes veaux.

En ce qui concerne les *Salmonella*, une série de 27 expériences supplémentaires ont été réalisées auprès de veaux, dont 15 étaient thérapeutiques et 12 prophylactiques. Ces études portaient sur des veaux âgés de un à trois jours infectés à titre expérimental par le sérotype Dublin de *Salmonella* ou par *Salmonella typhimurium*, les sérotypes de *Salmonella* spp. les plus fréquents chez les espèces bovines. Les doses de base d'apramycine ou de sulfate d'apramycine utilisées étaient de 0, 5,5, 11, 22 et/ou 44 mg/kg de p.c./jour pendant cinq à dix jours consécutifs. La mortalité était le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Les résultats obtenus à partir de ces essais ont montré que, tant pour le traitement que pour la prévention de la salmonellose expérimentale chez les veaux, le sulfate d'apramycine et la base d'apramycine présentaient des performances égales. Les résultats du traitement ont révélé une relation dose-réponse exprimée en taux de survie presque linéaire pour des doses d'apramycine s'élevant jusqu'à 22 mg/kg de p.c. Il a été démontré que des doses de 22 à 44 mg d'apramycine par kg de p.c. administrées pendant 5 à 10 jours consécutifs constituaient un traitement efficace contre la salmonellose expérimentale chez les veaux.

Le CVMP a estimé que l'utilisation d'antimicrobiens contre les *Salmonella* entraînerait une augmentation de la pression sélective et risquerait de faciliter la propagation de la résistance antimicrobienne. Même les sérotypes adaptés à l'espèce hôte (tels que le sérotype Dublin de *Salmonella*) pourraient entraîner une maladie chez les humains (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³). Par conséquent, l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments doit tenir compte du potentiel zoonotique des *Salmonella* et des conséquences pour la santé publique (EFSA et ECDC, 2016⁴). Bien qu'il soit reconnu que le sérotype Dublin de *Salmonella* est une cause peu commune de salmonellose chez l'homme, l'infection peut être grave.

Toutefois, des publications récentes dans la littérature scientifique indiquent la présence de la maladie chez des bovins en Europe, notamment en Irlande (O'Leary, 2014⁵) et au Royaume-Uni (Henderson and Mason, 2017⁶). L'apramycine s'est montrée efficace dans le traitement des infections par des

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

Salmonella chez les veaux; son utilisation a réduit la mortalité et pourrait, par conséquent, être justifiée pour des motifs de bien-être animal. En outre, l'utilisation d'apramycine a été jugée préférable à l'utilisation potentielle d'antimicrobiens plus critiques, tels que les fluoroquinolones. Par conséquent, le CVMP a estimé qu'il était justifié de maintenir l'indication de Girolan relative au sérotype Dublin de *Salmonella*. À cet égard, il a été jugé nécessaire d'ajouter la formulation suivante à la rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) intitulée «Précautions particulières d'emploi chez les animaux»: *«Lorsqu'un diagnostic de sérotype Dublin de Salmonella est établi sur une exploitation, des mesures de contrôle doivent être envisagées, dont la surveillance continue de l'état de la maladie, la vaccination, la biosécurité et des contrôles des mouvements. Si des programmes de contrôle nationaux existent, ils doivent être appliqués.»*

La dose harmonisée convenue pour les deux indications était de 40 000 UI d'apramycine par kg de p.c. (soit 72 mg de produit/kg de p.c.) par jour pendant cinq jours consécutifs.

En ce qui concerne le temps d'attente, sur l'ensemble des études de déplétion des résidus fournies, une seule a été jugée adéquate pour être analysée statistiquement. La dose, la voie et la fréquence d'administration sont celles proposées dans les informations sur le produit. À partir de cette étude, un temps d'attente de 28 jours a été établi, étayé par les autres références fournies, pour la viande et les abats de veau.

Poulets

Les poulets ont été autorisés en tant qu'espèce cible en Irlande, en Italie, aux Pays-Bas, au Portugal, en Espagne et au Royaume-Uni. L'indication proposée était: «Traitement de la colibacillose provoquée par *Escherichia coli* et non par les salmonelles zoonotiques (*Salmonella Pullorum* et *Salmonella Gallinarum*) sensibles à l'apramycine». À l'appui de cette indication, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

D'après les résultats de divers programmes de surveillance européens, les isolats d'*E. coli* prélevés chez des poulets étaient sensibles à l'apramycine. Les CMI₉₀ étaient inférieures ou égales à 8 µg/ml. Le CVMP a noté que les données relatives aux isolats cliniques provenant de différents pays européens indiquaient une proportion de résistance d'*E. coli* à l'apramycine inférieure à 10%.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni les résultats de douze essais de terrain afin de prouver l'efficacité de l'indication relative au traitement contre *E. coli*. Ces essais ont été menés en Grèce, en Italie et en Jordanie, et portaient sur des poulets de chair âgés de 27 à 29 jours, provenant d'exploitations commerciales et atteints d'une infection naturelle par *E. coli*. Dans l'ensemble des essais, les animaux ont été examinés afin de confirmer le diagnostic avant l'instauration du traitement. Dans la mesure du possible, des tests de sensibilité et un sérotypage des isolats bactériens ont été réalisés. Les résultats obtenus ont montré une différence de mortalité statistiquement significative entre l'ensemble des groupes recevant un traitement par apramycine et les groupes témoins non traités. Une relation dose-réponse a clairement été observée pour le taux de mortalité.

À cet égard, il convient de noter que la colibacillose chez les poulets est une infection essentiellement systémique, qui concerne divers organes, et dont la principale voie d'entrée est le système respiratoire. Bien que la voie respiratoire soit considérée comme une voie d'entrée significative, il est attendu que les antimicrobiens agissent au site d'infection. Dans cette optique, il convient de tenir compte du fait que l'efficacité du produit a été étayée par plusieurs études, dans le cadre desquelles le médicament à usage vétérinaire a été administré en guise de traitement plutôt qu'à titre préventif. Dans le cadre de ces études, les animaux ont été examinés afin de confirmer le diagnostic avant l'instauration du traitement, bactériologiquement et en examinant les lésions que présentaient

différents organes; le traitement a permis de réduire la mortalité et les carcasses présentaient une absence de lésions. En conclusion, la documentation fournie soutient l'utilisation thérapeutique de Girolan chez les poulets atteints de colibacillose.

En ce qui concerne l'indication relative aux *Salmonella*, des données récentes ont été fournies et indiquent une sensibilité satisfaisante de *Salmonella* spp. à l'apramycine. Toutefois, les seules données propres à *Salmonella Gallinarum* provenaient du Nigéria (Agbaje *et al.*, 2010⁷) et de Corée (Kang *et al.*, 2010⁸), et il est possible que la situation épidémiologique en Europe soit différente. Aucune donnée n'a été présentée en ce qui concerne les *Salmonella Pullorum*. Aucune donnée récente relative à la sensibilité des isolats de *Salmonella Gallinarum* ou de *Salmonella Pullorum* issus de cas cliniques en Europe n'était disponible, étant donné qu'aucun cas de salmonellose provoquée par ces sérotypes n'a été recensé en Europe depuis 2007.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni les résultats d'un essai de terrain portant notamment sur des poulets infectés artificiellement par des *Salmonella Pullorum*. L'objectif était d'évaluer l'efficacité du sulfate d'apramycine administré dans de l'eau de boisson pendant cinq jours consécutifs, à des doses de 75, 150 et 225 mg/litre, en guise de traitement pour ces infections. L'étude a permis de conclure que les infections par des *Salmonella Pullorum* pourraient être contrôlées par de l'apramycine. Une fois encore, aucune donnée relative aux *Salmonella Gallinarum* n'a été présentée, raison pour laquelle cette bactérie n'a pas été davantage prise en considération pour cette indication.

La *Salmonella* est l'un des microorganismes les plus courants à l'origine d'épidémies et de cas de zoonoses d'origine alimentaire en Europe chez les humains (EFSA and ECDC, 2016⁴). En Europe, les programmes de contrôle européens de *Salmonella* chez les volailles se sont concentrés sur les *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Hadar*, *Salmonella Virchow* et *Salmonella Infantis*, comme les cinq sérotypes les plus fréquents dans la salmonellose humaine [règlement (CE) n° 2160/2003⁹]. Ces cinq sérotypes sont communément connus comme des zoonotiques dans le cadre des programmes de contrôle nationaux établis pour les volailles en Europe. Conformément au règlement (CE) n° 1177/2006¹⁰, les antimicrobiens ne devraient pas être utilisés dans le cadre des programmes de contrôle nationaux portant sur des *Salmonella* en raison des risques pour la santé publique liés au développement, à la sélection et à la propagation de la résistance. Néanmoins, la survenue d'une maladie causée par des *Salmonella Pullorum* est considérée comme une circonstance exceptionnelle qui rendrait nécessaire de traiter (ou d'abattre) les troupeaux cliniquement touchés. Ce qui précède est indiqué dans le règlement (CE) n° 2160/2003⁹ et s'appuie sur l'avis de l'EFSA (2004)¹¹.

Toutefois, le même document de l'EFSA indique également ce qui suit:

- toute utilisation d'antimicrobiens chez des volailles augmentera le risque de survenue et de propagation de la résistance des bactéries zoonotiques telles que des *Salmonella* spp.;

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, 1-76¹² 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](#)

- de manière générale, d'un point de vue de sécurité alimentaire/de santé publique, le recours à des antimicrobiens pour contrôler les *Salmonella* spp. chez les volailles n'est guère justifié. Toute utilisation, dans des circonstances exceptionnelles et pour des motifs de bien-être et de santé des animaux, doit tenir compte des conséquences pour la santé publique;
- l'utilisation d'antimicrobiens n'est jamais totalement efficace dans le cadre du contrôle des *Salmonella* spp., car il est impossible d'éliminer tous les organismes d'un troupeau infecté;
- si des antimicrobiens sont utilisés au sein de troupeaux de reproduction ou chez des descendants immédiats, il existe un risque que les bactéries résistantes sélectionnées puissent se propager dans de multiples troupeaux par contamination des œufs à couvrir et de l'environnement du couvoir;
- aucun avantage spécifique de l'utilisation d'antimicrobiens dans le cas des troupeaux producteurs de viande n'a été recensé. Le traitement antimicrobien d'oiseaux producteurs de viande augmente le risque de contamination des carcasses par les bactéries *Salmonella* spp. et *Campylobacter* spp. résistantes, ainsi que par des bactéries commensales résistantes, qui peuvent également transmettre des gènes de résistance à d'autres bactéries;
- en cas de présence, de développement ou d'acquisition d'une résistance antimicrobienne, l'utilisation d'antimicrobiens pour le traitement de troupeaux cliniquement infectés, pour la prévention des infections par des *Salmonella* ou pour le traitement de troupeaux infectés ne présentant pas de signes cliniques renforcera la sélection et la propagation de souches bactériennes résistantes à l'ensemble de la pyramide de production.

Par ailleurs, le règlement (UE) 2016/429 («législation sur la santé animale»)¹², qui fixe les règles pour la prévention et la lutte contre les maladies animales transmissibles aux animaux ou aux êtres humains dispose, à l'article 46, que les États membres peuvent prendre des mesures concernant l'utilisation des médicaments vétérinaires pour les maladies répertoriées, afin de garantir une prévention ou une lutte contre les maladies aussi efficace que possible, à condition que ces mesures soient appropriées ou nécessaires. Ces mesures peuvent concerner, par exemple, les interdictions et restrictions applicables à l'utilisation de médicaments vétérinaires. Les salmonelles zoonotiques sont mentionnées dans ce règlement. En outre, la Commission européenne doit adopter à cet égard des actes délégués conformément à l'article 264 relatifs aux modifications à apporter à la liste visée. Une maladie est répertoriée si elle a fait l'objet d'une évaluation conformément à l'article 7. À cet égard, dans un avis scientifique récent de l'EFSA (juin 2017)¹³, l'infection de volailles par des *Salmonella* (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* et *Salmonella arizonae*) a été évaluée conformément aux critères fixés dans la législation sur la santé animale. D'après l'évaluation réalisée, les salmonelles peuvent être considérées comme éligibles pour être répertoriées pour une intervention de l'Union, conformément aux dispositions de l'article 5, paragraphe 3, de la législation sur la santé animale. Les principales espèces animales devant être répertoriées sont l'ensemble des espèces de volailles domestiques et des espèces sauvages principalement d'ansériformes et de galliformes. Le rapport indique que, dans les pays développés, les antimicrobiens sont rarement utilisés dans des troupeaux commerciaux pour le traitement des *Salmonella Pullorum* et des *Salmonella Gallinarum*, étant donné qu'ils n'éliminent pas l'infection des troupeaux et que d'autres mesures de contrôle, telles qu'un haut niveau de biosécurité, des restrictions de mouvement et le dépeuplement, sont utilisées à la place.

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](#)

Par conséquent, le CVMP a conclu que l'indication relative au traitement des *Salmonella* chez les volailles ne pouvait être justifiée et devait être supprimée des informations sur le produit relatives à Girolan.

En ce qui concerne les temps d'attente pour la viande et les abats de poulet, un certain nombre d'études de déplétion des résidus ont été présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Toutes les études ont été réalisées avec la dose maximale proposée dans les informations sur le produit. Au regard des informations disponibles, le temps d'attente de zéro jour proposé pour la viande et les abats de poulet a été jugé acceptable.

Lapins

Les lapins ont précédemment été autorisés comme espèce cible en France, en Italie et en Espagne. À l'appui de l'indication proposée, à savoir «Traitement et métaphylaxie de l'entérite bactérienne provoquée par *Escherichia coli* sensible à l'apramycine», le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Les données de CMI limitées ont indiqué une CMI₉₀ pour l'apramycine de 3,5 µg/ml pour les isolats d'*E. coli* provenant de lapins et une proportion de souches résistantes < 20%.

Les résultats d'une étude clinique de terrain pivot, récemment réalisée, ont été fournis. L'étude a été menée conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques. Dans le cadre de cet essai randomisé en aveugle, Girolan a été administré à une dose de 20 000 UI d'apramycine par kg de p.c. (soit 36 mg de produit/kg de p.c.) une fois par jour pendant cinq jours consécutifs et comparé à un produit de référence contenant une dose de 100 000 UI de colistine/kg de p.c./jour, administré au groupe témoin. La présence d'*E. coli* a été démontrée par des résultats bactériologiques ou cliniques antérieurs et a été confirmée dans les échantillons prélevés chez des lapins sacrifiés ou trouvés morts après leur inclusion dans l'étude. La période de traitement a été instaurée deux semaines après le sevrage, lorsque les signes de colibacillose étaient clairement établis. Après l'instauration du traitement, la mortalité cumulée a augmenté de manière similaire, avec des résultats de non-infériorité dans le groupe recevant de l'apramycine par rapport au groupe recevant de la colistine. Par conséquent, le CVMP a conclu que l'indication proposée était justifiée.

En ce qui concerne le temps d'attente, les données relatives à la déplétion des résidus ont indiqué que l'apramycine n'est généralement pas bien absorbée au niveau intestinal après une administration par voie orale à la posologie proposée dans les informations sur le produit. Par conséquent, le temps d'attente de zéro jour proposé pour la viande et les abats de lapin a été jugé acceptable.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Introduction

Cette évaluation du rapport bénéfice/risque est réalisée au titre de l'article 34 de la directive 2001/82/CE. Dans la présente procédure, elle a pour objectif l'harmonisation au sein de l'UE des conditions d'autorisation du médicament à usage vétérinaire Girolan. La procédure de saisine permet l'harmonisation complète des informations sur le produit. Cette évaluation se concentre sur les questions relatives à l'harmonisation qui peuvent modifier le rapport bénéfice/risque.

Girolan se présente sous la forme d'une poudre pour administration dans de l'eau de boisson/du lait dont le principe actif est le sulfate d'apramycine. L'apramycine est un antibiotique aminocyclitol à large spectre produit à partir d'une souche de *Streptomyces tenebrarius*. L'apramycine est bactéricide lorsqu'il est administré aux concentrations minimales inhibitrices et est efficace tant contre les

bactéries à Gram négatif que contre celles à Gram positif, ainsi que contre certaines souches de mycoplasme.

Évaluation des bénéfices

Les données fournies viennent soutenir les indications suivantes pour Girolan et noms associés:

Porcs (porcelets sevrés):

traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *Escherichia coli* sensible à l'apramycine.

Veaux préruminants:

traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *Escherichia coli* et des épidémies cliniques provoquées par des *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérotype Dublin (sérotype Dublin de *Salmonella*) sensibles à l'apramycine.

Poulets:

traitement de la colibacillose provoquée par *Escherichia coli* sensible à l'apramycine.

Lapins:

traitement et métaphylaxie de l'entérite bactérienne provoquée par *Escherichia coli* sensible à l'apramycine.

Porcs (porcelets sevrés)

À l'appui de l'indication pour le traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *E. coli*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Il a été démontré que la CMI₉₀ d'isolats européens d'*E. coli* pour l'apramycine était de 16 µg/ml avec une valeur seuil épidémiologique ≥ 32 µg/ml. Les données fournies indiquent également que la résistance à l'apramycine augmente parmi les isolats d'*E. coli* d'origine porcine. Par conséquent, la mention «sensible(s) à l'apramycine» a été ajoutée à l'indication.

Les données cliniques fournies ont démontré que Girolan était efficace dans le traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *E. coli* lorsqu'il est administré à une dose de 12 500 UI d'apramycine par kg de p.c. (soit 22,5 mg de produit/kg de p.c.) une fois par jour pendant sept jours consécutifs.

Veaux préruminants

À l'appui de l'indication pour le traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *E. coli* et des épidémies cliniques dues au sérotype Dublin de *Salmonella*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Il a été démontré que la CMI₉₀ d'isolats européens d'*E. coli* pour l'apramycine était de 16 µg/ml avec une valeur seuil épidémiologique ≥ 32 µg/ml. Les données fournies indiquent également que la résistance à l'apramycine n'est pas très fréquente parmi les isolats d'*E. coli* d'origine bovine. Les souches de *Salmonella* ont été globalement jugées sensibles à l'apramycine (CMI ≤ 16 µg/ml) et il a été démontré que moins de 5% des souches du sérotype Dublin de *Salmonella* sont résistantes à l'apramycine.

Les données cliniques fournies ont démontré que Girolan était efficace dans le traitement de l'entérite bactérienne provoquée par *E. coli* et des épidémies cliniques provoquées par le sérotype Dublin de *Salmonella* lorsqu'il est administré à une dose de 40 000 UI d'apramycine par kilogramme de poids corporel (soit 72 mg de produit/kg de p.c.) une fois par jour pendant cinq jours consécutifs.

Poulets

À l'appui de l'indication dans le traitement de la colibacillose, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Il a été démontré que la CMI₉₀ d'isolats européens d'*E. coli* pour l'apramycine était inférieure ou égale à 8 µg/ml, et la proportion de résistance à l'apramycine d'*E. coli* provenant de poulets était inférieure à 10%.

Les données cliniques fournies ont démontré que Girolan était efficace dans le traitement de la colibacillose lorsqu'il est administré à une dose de 80 000 UI d'apramycine par kilogramme de poids corporel (soit 144 mg de produit par kg de p.c.) une fois par jour pendant cinq jours consécutifs.

En ce qui concerne l'utilisation de Girolan pour lutter contre les *Salmonella*, il a été estimé que, conformément au règlement (CE) n° 1177/2006¹⁰, les antimicrobiens ne devraient pas être utilisés pour contrôler et traiter les *Salmonella* chez les volailles, si ce n'est dans des cas exceptionnels. En outre, le règlement (UE) 2016/429 («législation sur la santé animale»)¹², prévoit que les États membres peuvent prendre des mesures concernant l'utilisation des médicaments vétérinaires pour les maladies répertoriées, afin de garantir une prévention ou une lutte contre les maladies aussi efficace que possible. Par ailleurs, la Commission européenne doit adopter des actes délégués relatifs aux modifications à apporter à la liste visée. Une maladie est répertoriée si elle a fait l'objet d'une évaluation conformément à l'article 7. À cet égard, dans un avis scientifique (2017) de l'EFSA¹³, l'infection par des *Salmonella* chez les volailles (*Salmonella Pullorum*, *Salmonella Gallinarum* et *Salmonella arizonae*) a été évaluée conformément aux critères fixés par la législation sur la santé animale. D'après l'évaluation réalisée, les salmonelles (*Salmonella*) peuvent être considérées comme éligibles pour être répertoriées pour une intervention de l'Union, conformément aux dispositions de l'article 5, paragraphe 3, de la législation sur la santé animale. Les principales espèces animales devant être répertoriées sont l'ensemble des espèces de volailles domestiques et des espèces sauvages principalement d'ansériformes et de galliformes. Le rapport indique que, dans les pays développés, les antimicrobiens sont rarement utilisés dans des troupeaux commerciaux pour le traitement des *Salmonella Pullorum* et des *Salmonella Gallinarum*, étant donné qu'ils n'éliminent pas l'infection des troupeaux et que d'autres mesures de contrôle, telles qu'un haut niveau de biosécurité, des restrictions de mouvement et le dépeuplement, sont utilisées à la place. Par conséquent, cette indication a été retirée.

Lapins

À l'appui de l'indication pour le traitement et la métaphylaxie de l'entérite bactérienne provoquée par *E. coli*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité in vitro ainsi que données cliniques, notamment des études de terrain.

Les données de CMI limitées ont indiqué une CMI₉₀ pour l'apramycine de 3,5 µg/ml pour les isolats d'*E. coli* provenant de lapins et une proportion de souches résistantes < 20%.

Les données cliniques fournies ont démontré que Girolan était efficace dans le traitement et la métaphylaxie de l'entérite bactérienne provoquée par *Escherichia coli* lorsqu'il est administré à une dose de 20 000 UI d'apramycine par kilogramme de poids corporel (soit 36 mg de produit/kg de p.c.) une fois par jour pendant cinq jours consécutifs.

Analyse des risques

En ce qui concerne la qualité, une teneur cible de 552 000 UI/g de sulfate d'apramycine a été établie pour le médicament à partir des données historiques fournies concernant des lots. Toutes les

références au «g d'activité apramycine» ou à des dispositifs de dosage ont été retirées des informations sur le produit. En outre, la durée de conservation a été réduite à 18 mois.

Étant donné que les posologies recommandées par le CVMP n'ont pas été augmentées, et que les indications n'ont pas été étendues par rapport à celles approuvées dans la plupart des résumés des caractéristiques du produit, l'évaluation de la sécurité des animaux cibles et de la sécurité des utilisateurs n'a pas présenté de nouveaux problèmes. Les mises en gardes et précautions harmonisées proposées dans les informations sur le produit ont été jugées appropriées pour assurer la sécurité des utilisateurs du produit.

Plusieurs études de déplétion des résidus réalisées auprès de différentes espèces cibles ont été mises à disposition, lesquelles variaient au niveau de la fiabilité des données, du plan d'étude et de la communication d'informations, et, enfin, des résultats. L'harmonisation des temps d'attente s'est basée sur les études les mieux menées et les plus fiables.

Le risque potentiel pour l'environnement n'a pas été examiné dans le cadre de la présente procédure de saisine. Cependant, étant donné que les posologies et les indications n'ont pas été étendues, l'exposition de l'environnement au principe actif n'a pas connu d'augmentation.

Les risques associés à l'utilisation de Girolan sont ceux généralement attribués aux antimicrobiens utilisés chez les animaux producteurs d'aliments, c'est-à-dire le développement d'une résistance antimicrobienne au sein de la population de bactéries cibles, la propagation des bactéries résistantes/des facteurs de résistance, etc.

Bien que ces risques n'aient pas été explicitement évalués, la possibilité d'une incidence sur la santé humaine en raison de la résistance croisée à la gentamicine et à d'autres substances de la famille des aminoglycosides est bien réelle. Les bactéries humaines et animales possèdent les mêmes déterminants de résistance. La résistance peut être une préoccupation directe lorsqu'elle concerne des agents pathogènes zoonotiques tels que *Campylobacter* et *Enterococcus* ou peut être transférée horizontalement aux agents pathogènes humains par des éléments génétiques mobiles. Les aminoglycosides sont classés par l'OMS (2017)¹⁴ comme étant d'une importance cruciale pour le traitement de certaines infections zoonotiques chez l'homme (telles que les infections par *Enterococcus*).

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Le risque potentiel du développement de la résistance, qui pourrait avoir une incidence sur l'efficacité du produit, et sur la santé humaine et animale en général, est limité grâce:

- à la restriction des indications à celles qui sont justifiées de manière adéquate par des données d'efficacité;
- aux informations harmonisées sur le produit relatives à Girolan qui contiennent les renseignements nécessaires pour garantir l'utilisation sûre et efficace du produit.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice / risque

Girolan et son nom associé Apralan se sont montrés efficaces pour les indications énumérées précédemment chez les porcs (porcelets sevrés), les veaux préruminants, les poulets (poulets de chair) et les lapins.

Les risques pour les utilisateurs ont été jugés faibles et des renseignements appropriés sont fournis dans les informations sur le produit pour garantir la sécurité de l'utilisateur.

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

Des temps d'attente satisfaisants ont été fixés pour assurer la sécurité des consommateurs.

Compte tenu des motifs de la saisine et des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque du produit demeure positif, sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit.

4. Procédure de réexamen

À la suite de l'avis relatif à la présente procédure de saisine rendu par le CVMP le 5 octobre 2017, les titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont introduit une demande de réexamen de l'avis du CVMP.

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont déposé leurs motifs de réexamen le 18 décembre 2017.

L'objet du réexamen était la durée de conservation du produit avant sa première ouverture, qui a été réduite de 3 ans à 18 mois. Dans les motifs détaillés du réexamen, les titulaires des AMM ont demandé une durée de conservation de 24 mois, sur la base des données de stabilité fournies au cours de la procédure de saisine.

Des données pour 36 mois ont été présentées pour trois lots de produit fini conditionné dans les contenants finaux (bouteilles, poches et sachets de deux tailles différentes). Ainsi, les données fournies concernent un nombre suffisant de lots dans chaque type de contenant pour la totalité de la durée de conservation proposée. Les points de mesure temporels pour ces lots ne respectent pas tous les lignes directrices actuelles, mais, dans tous les cas, les données sont fournies pour aux moins cinq points temporels pendant la durée de l'étude de stabilité, ce qui permet de dégager des tendances de données. Les résultats des essais sont présentés en pourcentage de la valeur cible de 552 000 UI/g. Ils indiquent que le produit fini est stable pendant 36 mois sans modification significative du contenu du principe actif. Ce constat est également étayé par l'analyse statistique présentée par les titulaires des AMM, laquelle démontre l'absence de modification dans les essais au fil du temps. Toutefois, aucune information concernant les conditions de stockage n'a été fournie pour ces études de stabilité et il n'apparaît donc pas clairement si elles ont été réalisées à 25 °C/60 % HR conformément aux exigences fixées par les «Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)» (Lignes directrices relatives aux essais de stabilité sur des principes actifs existants et les produits finis associés)¹⁵. La rubrique 6.4 du RCP approuvé pour le produit indique qu'aucune précaution particulière de conservation n'est requise pour le produit. Cette absence de précaution de conservation pour le produit est basée sur des données historiques et a déjà été approuvée dans les États membres au niveau national avant la procédure de saisine. Aucune donnée accélérée n'a été fournie pendant la procédure de saisine. Bien qu'on ignore si les données de stabilité ont été générées dans des conditions contrôlées ou non, étant donné l'absence de changement significatif du contenu du principe actif et le fait que le produit a historiquement bénéficié d'une durée de conservation de trois ans, les données sont jugées adéquates pour soutenir une durée de conservation de deux ans du produit fini, comme le proposent les titulaires des AMM.

Conclusions globales du CVMP à la suite du réexamen

Après examen des informations pertinentes soumises dans le cadre de la procédure d'évaluation initiale et des motifs détaillés du réexamen avancés par les titulaires des AMM, le Comité a conclu que l'avis antérieur du CVMP doit être révisé comme suit:

Rubrique 6.3 du RCP

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

Durée de conservation du médicament à usage vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 2 ans.
Durée de conservation après dilution dans de l'eau de boisson/du lait de remplacement conformément aux instructions: 24 heures.

Pour les présentations monodoses (sachets):

durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: utiliser immédiatement.

Pour les présentations multidoses (bouteille et poche):

durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 28 jours.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé que la saisine visait à l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le CVMP a examiné le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et a tenu compte de toutes les données présentées;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Girolan et son nom associé Apralan figurant à l'annexe I pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III.

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de marque>

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/lait pour porcs, veaux, poulets et lapins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g contient:

Substance active:

Apramycine552000 UI* (sous forme de sulfate)

*UI – unité internationale

Excipients:

Aucun.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/lait.

Poudre granuleuse de couleur brun léger à brun moyen.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Porcs (porcelets sevrés), veaux pré-ruminants, poulets (poulets de chair) et lapins.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Porcs (porcelets sevrés) :

Traitement des entérites bactériennes dues aux *Escherichia coli* sensibles à l'apramycine.

Veaux pré-ruminants :

Traitement des entérites bactériennes dues aux *Escherichia coli* et des épisodes cliniques causés par *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérotype Dublin (*Salmonella* Dublin) sensible à l'apramycine. Le traitement devra être basé sur la confirmation préalable des sérotypes de *Salmonella* impliqués ou au moins sur la disponibilité de données épidémiologiques confirmant la présence de ce sérotype.

Poulets :

Traitement de la colibacillose due aux *Escherichia coli* sensibles à l'apramycine.

Lapins :

Traitement et métaphylaxie des infections digestives dues à *Escherichia coli* sensible à l'apramycine. La présence de la maladie au sein du groupe d'animaux doit être établie avant la mise en place du traitement métaphylactique.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'apramycine.

Ne pas utiliser chez les veaux avec un rumen fonctionnel.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des troubles rénaux.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit reposer sur des tests de sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement devra être basé sur les informations épidémiologiques disponibles au niveau local (exploitation et la région) concernant la sensibilité de la bactérie ciblée.

Lorsqu'un diagnostic de *Salmonella* Dublin est fait au niveau de l'exploitation, alors des mesures de contrôles incluant surveillance continue du statut vis-à-vis de la maladie, vaccination, mesure de biosécurité et contrôle des mouvements d'animaux devra être envisagé. S'ils sont disponibles, les programmes nationaux de lutte devront être suivis.

Une utilisation du produit non conforme aux instructions données dans le Résumé des Caractéristiques du Produit peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à l'apramycine et diminuer l'efficacité du traitement par les aminoglycosides en raison du risque de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit prendre en compte les politiques officielles, nationales et régionales d'utilisation des antimicrobiens.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'apramycine ou tout autre aminoglycoside devront éviter tout contact avec le produit.

Ce produit peut provoquer une irritation ou une sensibilisation de la peau ou des yeux après contact ou inhalation.

Eviter le contact avec les yeux, la peau et les muqueuses et l'inhalation de poussières pendant la préparation de l'eau médicamenteuse / lait médicamenteux.

Utiliser un équipement de protection individuel tel que des gants, un masque, des lunettes et des vêtements de protection pendant la manipulation du produit.

Se laver les mains après utilisation

En cas de contact avec les yeux, rincer les zones affectées avec une grande quantité d'eau. En cas de contact avec la peau, bien se laver avec de l'eau et du savon. Si l'irritation persiste, demander conseil à un médecin.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

En cas d'apparition de symptôme suite à l'exposition, tels qu'une éruption cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette. Un gonflement du visage, des lèvres et des yeux ou des difficultés respiratoires sont des symptômes plus grave et nécessitent une assistance médicale d'urgence.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Non connu.

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Porcs :

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation chez les truies.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire responsable.

Bovins :

L'utilisation n'est pas prévue pendant la gestation ou la lactation.

Lapins :

Des doses orales d'apramycine administrées du 6^{ème} au 8^{ème} jour de gestation (y compris des doses inférieures à la dose thérapeutique), ont entraîné des effets fœtotoxiques. Ne pas utiliser pendant la gestation.

Poulets :

Ne pas utiliser chez les oiseaux en période de ponte et au cours des 4 semaines précédant la période de ponte.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Les aminoglycosides peuvent avoir une influence négative sur la fonction rénale. L'administration d'aminoglycosides aux animaux souffrant d'insuffisance rénale ou en association avec des substances qui affectent aussi la fonction rénale peut donc présenter un risque d'intoxication.

Les aminoglycosides peuvent causer un blocage neuromusculaire. Il est donc recommandé de prendre en compte cet effet lors de l'anesthésie d'animaux traités.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie d'administration :

Administration dans l'eau de boisson. Les systèmes d'abreuvement doivent être propres et dépourvus de rouille afin d'éviter la diminution d'activité du produit.

Pour les veaux, le produit peut s'administrer dans le lait ou avec le lait de remplacement.

Posologie :

Porcs :

Administrer 12 500 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 22,5 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 7 jours consécutifs.

Veaux :

Administrer 40 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 72 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

Poulets :

Administrer 80 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 144 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

Lapins :

Administrer 20 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 36 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état clinique des animaux. Afin d'obtenir la dose correcte, la concentration du médicament vétérinaire doit être ajustée en conséquence. Le poids des animaux doit être déterminé le plus précisément possible pour éviter un sous dosage. L'eau médicamenteuse doit être la seule source de boisson pour les animaux. Préparer une nouvelle solution médicamenteuse toutes les 24 heures. Le mélange avec le lait ou avec le lait de remplacement reconstitué doit être préparé juste avant l'utilisation.

Les animaux dans un état clinique aigü ou sévère, qui ne peuvent pas boire, doivent recevoir un traitement parentéral adéquat.

La quantité de produit (mg) à incorporer pour 1 l d'eau ou de lait doit être établie selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Dose (mg de produit par kg de poids corporel par jour)} \times \text{Poids corporel moyen (kg) des animaux à traiter}}{\text{Consommation moyenne d'eau par jour (litre/animal)}} = \text{mg de produit par litre d'eau de boisson/lait}$$

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Porcs : des porcs ayant reçu jusqu'à neuf fois la dose recommandée dans leur eau de boisson pendant 28 jours, n'ont pas présenté de signes particuliers.

Veaux : Il n'y a pas eu d'effets toxiques chez des veaux ayant reçu de l'apramycine dans le lait de remplacement pendant 5 jours à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg de poids corporel.

Poulets : il n'y a pas eu de mortalité chez les poulets ayant reçu une dose unique de 1000 mg/kg de poids corporel. Les poulets ont reçu jusqu'à 5 fois la dose recommandée pendant 15 jours sans présenter de réactions indésirables.

Les intoxications possibles peuvent être reconnues par les symptômes suivants : selles molles, diarrhée, vomissements (perte de poids, anorexie et autres), une déficience rénale et des effets sur le système nerveux central (réduction de l'activité, perte des réflexes, convulsions, etc.).
Ne pas dépasser la dose recommandée.

4.11 Temps d'attente

Porcs :

Viande et abats : Zéro jour.

Veaux :

Viande et abats : 28 jours.

Poulets :

Viande et abats : Zéro jour.

Ne pas utiliser chez les oiseaux produisant ou destinés à produire des œufs destinés à la consommation humaine. Ne pas utiliser au cours des 4 semaines précédant le début de la période de ponte

Lapins:

Viande et abats : Zéro jour.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: antiseptique intestinal, antibiotiques.

Code ATCvet : QA7AA92

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'apramycine est un antibiotique bactéricide aminoglycoside à large spectre dont l'action résulte de la liaison avec la sous-unité 30S du ribosome, inhibant la synthèse protéique et perturbant la perméabilité membranaire de la bactérie. L'apramycine est efficace contre les bactéries Gram-négatives (*Salmonella* et *Escherichia coli*).

Mécanismes de résistance : différentes enzymes comme l'aminoglycoside 3-N acetyltransferase (AAC-3) ont été associées à la résistance à l'apramycine. Ces enzymes confèrent différentes résistances croisées contre d'autres aminoglycosides. En plus de résistances contre les bêta-lactamines, la streptomycine, les

tétracyclines et les sulfonamides, certaines souches de *Salmonella* Typhimurium DT104 portent une résistance plasmidique contre l'apramycine)

La résistance à l'apramycine peut être influencée par de la co-sélection (la résistance à l'apramycine a été décrite pour être située dans le même élément génétique mobile que d'autres facteurs de résistance chez les Entérobactéries) et par de la résistance croisée (ex. gentamycine).

La résistance développée par résistance chromosomique est minime pour la plupart des aminoglycosides.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

L'administration orale d'apramycine exerce principalement une activité antibiotique localisée à l'intestin. L'apramycine est faiblement absorbée, mais l'absorption peut être augmentée chez les jeunes animaux et chez les animaux présentant une perturbation de la barrière intestinale.

Absorption :

L'absorption peut être élevée chez les animaux nouveau-nés mais elle diminue rapidement aux cours des premières semaines de vie.

Chez le veau, un pic sérique de 2,4 µg par ml est observé environ 6 heures après administration orale d'une dose de 40 mg par kg de poids corporel.

Distribution, biotransformation et excrétion: l'apramycine est principalement excrétée dans les matières fécales, sous forme active, et seulement une petite quantité est excrétée dans les urines.

Chez le porc, l'apramycine est très peu métabolisée.

L'administration de ¹⁴C-apramycine chez les porcs de 10 kg conduisait à environ 83% recueillis dans les matières fécales et 4% dans les urines sous forme ¹⁴C-apramycine.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson/lait conforme aux instructions : 24 heures.

Pour les présentations à dose unique (sachets) :

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : à utiliser immédiatement.

Pour les présentations multidoses (flacon et sac en papier) :

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Sachet résine ionomère surlyn/aluminium/polyéthylène/polyéthylène téréphtalate (PET) thermoscellé. Chaque sachet contient 1×10^6 UI de sulfate d'apramycine et un poids de 1,8 g de produit. Les sachets sont emballés dans des boîtes en carton contenant 50 sachets.

Sachet résine ionomère surlyn/aluminium/polyéthylène/polyéthylène téréphtalate (PET) thermoscellé. Chaque sachet contient 2×10^6 UI de sulfate d'apramycine et un poids de 3,6 g de produit. Les sachets sont emballés dans des boîtes en carton contenant 50 sachets.

Flacon polyéthylène haute densité avec bouchon à vis en polypropylène. Chaque flacon contient 50×10^6 UI sulfate d'apramycine et un poids de 91 g de produit.

Sac papier avec fond plastifié. Chaque sac contient 1000×10^6 UI sulfate d'apramycine et un poids de 1812 g de produit.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À compléter en fonction du pays.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À compléter en fonction du pays.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

À compléter en fonction du pays.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

À compléter en fonction du pays.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

À compléter en fonction du pays.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de marque>

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/lait pour porcs, veaux, poulets et lapins

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g contient 552000 UI d'apramycine (sous forme de sulfate)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour eau de boisson/lait

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

50 sachets

5. ESPÈCES CIBLES

Porcs, veaux, poulets et lapins.

6. INDICATION(S)

Lire la notice avant utilisation.

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente:

Porcs :

Viande et abats : Zéro jour.

Veaux :

Viande et abats : 28 jour.

Poulets :

Viande et abats : Zéro jour.

Ne pas utiliser chez les oiseaux produisant ou destinés à produire des œufs destinés à la consommation humaine. Ne pas utiliser au cours des 4 semaines précédant le début de la période de ponte.

Lapins:

Viande et abats : Zéro jour.

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

Après dilution, à utiliser dans les 24 heures.

Après ouverture, à utiliser immédiatement.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Élimination : lire la notice.

13. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE » ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ÉCHÉANT

À usage vétérinaire - A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À compléter en fonction du pays.

16. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À compléter en fonction du pays.

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot : {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sachet

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de marque>

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/lait pour porcs, veaux, poulets et lapins

2. QUANTITÉ DE(S) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g contient 552000 UI d'apramycine (sous forme de sulfate)

3. CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU EN NOMBRE DE DOSES

1 x 10⁶ UI

2 x 10⁶ UI

4. VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

5. TEMPS D'ATTENTE

Porcs :

Viande et abats : Zéro jour.

Veaux :

Viande et abats : 28 jour.

Poulets :

Viande et abats : Zéro jour.

Ne pas utiliser chez les oiseaux oiseaux produisant ou destinés à produire des œufs destinés à la consommation humaine. Ne pas utiliser au cours des 4 semaines précédant le début de la période de ponte

Lapins:

Viande et abats : Zéro jour.

6. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

7. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

Après dilution, à utiliser dans les 24 heures.
Après ouverture, à utiliser immédiatement.

8. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE »
--

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE –
ETIQUETAGE ET NOTICE COMBINES**

Flacon (livret) et sac en papier (étiquette)

**1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

À compléter en fonction du pays.

Fabricant responsable de la libération des lots:

À compléter en fonction du pays.

2. DENOMINATION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

<Nom de marque>

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/lait pour porcs, veaux, poulets et lapins

3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGREDIENT(S)

1 g contient 552000 UI d'apramycine (sous forme de sulfate)

Poudre granuleuse de couleur brun léger à brun moyen.

4. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour eau de boisson/lait.

5. TAILLE DE L'EMBALLAGE

50 x 10⁶ UI (flacon)

1000 x 10⁶ UI (sac)

6. INDICATION(S)

Porcs (porcelets sevrés) :

Traitement des entérites bactériennes dues aux *Escherichia coli* sensibles à l'apramycine.

Veaux pré-ruminants :

Traitement des entérites bactériennes dues aux *Escherichia coli* et des épisodes cliniques causés par *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérotype Dublin (*Salmonella* Dublin) sensible à l'apramycine. Le traitement devra être basé sur la confirmation préalable des sérotypes de *Salmonella* impliqués ou au moins sur la disponibilité de données épidémiologiques confirmant la présence de ce sérotype.

Poulets :

Traitement de la colibacillose due aux *Escherichia coli* sensibles à l'apramycine.

Lapins :

Traitement et métaphylaxie des infections digestives dues à *Escherichia coli* sensible à l'apramycine.
La présence de la maladie au sein du groupe d'animaux doit être établie avant la mise en place du traitement métaphylactique.

7. CONTRE-INDICATION

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'apramycine.
Ne pas utiliser chez les veaux avec un rumen fonctionnel.
Ne pas utiliser chez les animaux présentant des troubles rénaux.

8. EFFETS INDESIRABLES

Non connu.

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette étiquette ou si vous pensez que le médicament n'a été pas efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

9. ESPECE(S) CIBLE(S)

Porcs (porcelets sevrés), veaux pré-ruminants, poulets (poulets de chair) et lapins.

10. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPECE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie d'administration :

Administration dans l'eau de boisson. Les systèmes d'abreuvement doivent être propres et dépourvus de rouille afin d'éviter la diminution d'activité du produit.

Pour les veaux, le produit peut s'administrer dans le lait ou avec le lait de remplacement.

Posologie :

Porcs :

Administer 12 500 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 22,5 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 7 jours consécutifs.

Veaux :

Administer 40 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 72 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

Poulets :

Administer 80 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 144 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

Lapins :

Administer 20 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 36 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

11. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état clinique des animaux. Afin d'obtenir la dose correcte, la concentration du médicament vétérinaire doit être ajustée en conséquence. Le poids des animaux doit être déterminé le plus précisément possible pour éviter un sous dosage. L'eau médicamenteuse doit être la seule source de boisson pour les animaux. Préparer une nouvelle solution médicamenteuse toutes les 24 heures. Le mélange avec le lait ou avec le lait de remplacement reconstitué doit être préparé juste avant l'utilisation.

Les animaux dans un état clinique aigu ou sévère, qui ne peuvent pas boire, doivent recevoir un traitement parentéral adéquat.

La quantité de produit (mg) à incorporer pour 1 l d'eau ou de lait doit être établie selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Dose (mg de produit par kg de poids corporel par jour)} \times \text{Poids corporel moyen (kg) des animaux à traiter}}{\text{Consommation moyenne d'eau par jour (litre/animal)}} = \text{mg de produit par litre d'eau de boisson/lait}$$

12. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente:

Porcs :

Viande et abats : Zéro jour.

Veaux :

Viande et abats : 28 jour.

Poulets :

Viande et abats : Zéro jour.

Ne pas utiliser chez les oiseaux produisant ou destinés à produire des œufs destinés à la consommation humaine. Ne pas utiliser au cours des 4 semaines précédant le début de la période de ponte

Lapins:

Viande et abats : Zéro jour.

13. CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte en carton après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

14. MISE(S) EN GARDE PARTICULIERE(S)

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit reposer sur des tests de sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement devra être basé sur les informations épidémiologiques disponibles au niveau local (exploitation et la région) concernant la sensibilité de la bactérie ciblée.

Lorsqu'un diagnostic de *Salmonella* Dublin est fait au niveau de l'exploitation, alors des mesures de contrôles incluant surveillance continue du statut vis-à-vis de la maladie, vaccination, mesure de biosécurité et contrôle des mouvements d'animaux devra être envisagé. S'ils sont disponibles, les programmes nationaux de lutte devront être suivis.

Une utilisation du produit non conforme aux instructions données dans le Résumé des Caractéristiques du Produit peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à l'apramycine et diminuer l'efficacité du traitement par les aminoglycosides en raison du risque de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit prendre en compte les politiques officielles, nationales et régionales d'utilisation des antimicrobiens.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux :

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'apramycine ou tout autre aminoglycoside devront éviter tout contact avec le produit.

Ce produit peut provoquer une irritation ou une sensibilisation de la peau ou des yeux après contact ou inhalation.

Eviter le contact avec les yeux, la peau et les muqueuses et l'inhalation de poussières pendant la préparation de l'eau médicamenteuse/lait médicamenteux.

Utiliser un équipement de protection individuel tels que des gants, un masque, des lunettes et des vêtements de protection pendant la manipulation du produit.

Se laver les mains après utilisation

En cas de contact avec les yeux, rincer les zones affectées avec une grande quantité d'eau. En cas de contact avec la peau, bien se laver avec de l'eau et du savon. Si l'irritation persiste, demander conseil à un médecin.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

En cas d'apparition de symptôme suite à l'exposition, tels qu'une éruption cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette. Un gonflement du visage, des lèvres et des yeux ou des difficultés respiratoires sont des symptômes plus grave et nécessitent une assistance médicale d'urgence.

Gestation et lactation :

Porcs :

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation chez les truies.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire responsable.

Bovins :

L'utilisation n'est pas prévue pendant la gestation ou la lactation.

Lapins :

Des doses orales d'apramycine administrées du 6^{ème} au 8^{ème} jour de gestation (y compris des doses inférieures à la dose thérapeutique), ont entraîné des effets fœtotoxiques. Ne pas utiliser pendant la gestation.

Ponte :

Poulets :

Ne pas utiliser chez les oiseaux en période de ponte et au cours des 4 semaines précédant la période de ponte.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

Les aminoglycosides peuvent avoir une influence négative sur la fonction rénale. L'administration d'aminoglycosides aux animaux souffrant d'insuffisance rénale ou en association avec des substances qui affectent aussi la fonction rénale peut donc présenter un risque d'intoxication.

Les aminoglycosides peuvent causer un blocage neuromusculaire. Il est donc recommandé de prendre en compte cet effet lors de l'anesthésie d'animaux traités.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) :

Porcs : des porcs ayant reçu jusqu'à neuf fois la dose recommandée dans leur eau de boisson pendant 28 jours, n'ont pas présenté de signes particuliers.

Veaux : Il n'y a pas eu d'effets toxiques chez des veaux ayant reçu de l'apramycine dans le lait de remplacement pendant 5 jours à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg de poids corporel.

Poulets : il n'y a pas eu de mortalité chez les poulets ayant reçu une dose unique de 1000 mg/kg de poids corporel. Les poulets ont reçu jusqu'à 5 fois la dose recommandée pendant 15 jours sans présenter de réactions indésirables.

Les intoxications possibles peuvent être reconnues par les symptômes suivants : selles molles, diarrhée, vomissements (perte de poids, anorexie), une déficience rénale et des effets sur le système nerveux central (réduction de l'activité, perte des réflexes, convulsions, etc.).
Ne pas dépasser la dose recommandée.

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

15. PRECAUTIONS PARTICULIERES POUR L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES MEDICAMENTS, LE CAS ECHEANT

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

16. DATE DU DERNIER ETIQUETAGE APPROUVE
--

<JJ/MM/AAAA>

À compléter en fonction du pays.

17. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Nature et composition du conditionnement primaire:

Sachet résine ionomère surlyn/aluminium/polyéthylène/polyéthylène téréphtalate (PET) thermoscellé. Chaque sachet contient 1×10^6 UI de sulfate d'apramycine et un poids de 1,8 g de produit. Les sachets sont emballés dans des boîtes en carton contenant 50 sachets.

Sachet résine ionomère surlyn/aluminium/polyéthylène/polyéthylène téréphtalate (PET) thermoscellé. Chaque sachet contient 2×10^6 UI de sulfate d'apramycine et un poids de 3,6 g de produit. Les sachets sont emballés dans des boîtes en carton contenant 50 sachets.

Flacon en polyéthylène haute densité avec bouchon à vis en polypropylène. Chaque flacon contient 50×10^6 UI sulfate d'apramycine et un poids de 91 g de produit.

Sac en papier avec fond plastifié. Chaque sac contient 1000×10^6 UI sulfate d'apramycine et un poids de 1812 g de produit.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

18. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE » ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ECHEANT

À usage vétérinaire. À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

19. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

20. DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

Après dilution, à utiliser dans les 24 heures.

Après ouverture, à utiliser à utiliser dans les 28 jours.

21. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

À compléter en fonction du pays.

22. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

<Lot> {numéro}

(Sachet)

NOTICE

<Nom de marque>

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/lait pour porcs, veaux, poulets et lapins

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

À compléter en fonction du pays.

Fabricant responsable de la libération des lots :

À compléter en fonction du pays.

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de marque>

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/lait pour porcs, veaux, poulets et lapins

3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

1 g contient 552000 UI d'apramycine (sous forme de sulfate)

Poudre granuleuse de couleur brun léger à brun moyen.

4. INDICATION(S)

Porcs (porcelets sevrés) :

Traitement des entérites bactériennes dues aux *Escherichia coli* sensibles à l'apramycine.

Veaux pré-ruminants :

Traitement des entérites bactériennes dues aux *Escherichia coli* et des épisodes cliniques causés par *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérotype Dublin (*Salmonella* Dublin) sensible à l'apramycine. Le traitement devra être basé sur la confirmation préalable des sérotypes de *Salmonella* impliqués ou au moins sur la disponibilité de données épidémiologiques confirmant la présence de ce sérotype.

Poulets :

Traitement de la colibacillose due aux *Escherichia coli* sensibles à l'apramycine.

Lapins :

Traitement et métaphylaxie des infections digestives dues à *Escherichia coli* sensible à l'apramycine. La présence de la maladie au sein du groupe d'animaux doit être établie avant la mise en place du traitement métaphylactique.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'apramycine.

Ne pas utiliser chez les veaux avec un rumen fonctionnel.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des troubles rénaux.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Non connu.

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a été pas efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Porcs (porcelets sevrés), veaux pré-ruminants, poulets (poulets de chair) et lapins.

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie d'administration :

Administration dans l'eau de boisson. Les systèmes d'abreuvement doivent être propres et dépourvus de rouille afin d'éviter la diminution d'activité du produit.

Pour les veaux, le produit peut s'administrer dans le lait ou avec Le lait de remplacement.

Posologie :

Porcs :

Administrer 12 500 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 22,5 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 7 jours consécutifs.

Veaux :

Administrer 40 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 72 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

Poulets :

Administrer 80 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 144 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

Lapins :

Administrer 20 000 UI d'apramycine sulfate par kg de poids corporel (correspond à 36 mg de produit/kg de poids corporel), quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état clinique des animaux. Afin d'obtenir la dose correcte, la concentration du médicament vétérinaire doit être ajustée en conséquence. Le poids des animaux doit être déterminé le plus précisément possible pour éviter un sous dosage. L'eau médicamenteuse doit être la seule source de boisson pour les animaux. Préparer une nouvelle solution médicamenteuse toutes les 24 heures. Le mélange avec le lait ou avec le lait de remplacement reconstitué doit être préparé juste avant l'utilisation.

Les animaux dans un état clinique aigü ou sévère, qui ne peuvent pas boire, doivent recevoir un traitement parentéral adéquat.

La quantité de produit (mg) à incorporer pour 1 l d'eau ou de lait doit être établie selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Dose (mg de produit par kg de poids corporel par jour)} \times \text{Poids corporel moyen (kg) des animaux à traiter}}{\text{Consommation moyenne d'eau par jour (litre/animal)}} = \text{mg de produit par litre d'eau de boisson/lait}$$

10. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente:

Porcs :

Viande et abats : Zéro jour.

Veaux :

Viande et abats : 28 jour.

Poulets :

Viande et abats : Zéro jour.

Ne pas utiliser chez les oiseaux produisant ou destinés à produire des œufs destinés à la consommation humaine. Ne pas utiliser au cours des 4 semaines précédant le début de la période de ponte

Lapins:

Viande et abats : Zéro jour.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte en carton après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : à utiliser immédiatement.

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson/lait conforme aux instructions : 24 heures.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit reposer sur des tests de sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement devra être basé sur les informations épidémiologiques disponibles au niveau local (exploitation et la région) concernant la sensibilité de la bactérie ciblée.

Lorsqu'un diagnostic de *Salmonella* Dublin est fait au niveau de l'exploitation, alors des mesures de contrôles incluant surveillance continue du statut vis-à-vis de la maladie, vaccination, mesure de biosécurité et contrôle des mouvements d'animaux devra être envisagé. S'ils sont disponibles, les programmes nationaux de lutte devront être suivis.

Une utilisation du produit non conforme aux instructions données dans le Résumé des Caractéristiques du Produit peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à l'apramycine et diminuer l'efficacité du traitement par les aminoglycosides en raison du risque de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit prendre en compte les politiques officielles, nationales et régionales d'utilisation des antimicrobiens.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux :

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'apramycine ou tout autre aminoglycoside devront éviter tout contact avec le produit.

Ce produit peut provoquer une irritation ou une sensibilisation de la peau ou des yeux après contact ou inhalation.

Éviter le contact avec les yeux, la peau et les muqueuses et l'inhalation de poussières pendant la préparation de l'eau médicamenteuse/lait médicamenteux.

Utiliser un équipement de protection individuel tel que des gants, un masque, des lunettes et des vêtements de protection pendant la manipulation du produit.

Se laver les mains après utilisation

En cas de contact avec les yeux, rincer les zones affectées avec une grande quantité d'eau. En cas de contact avec la peau, bien se laver avec de l'eau et du savon. Si l'irritation persiste, demander conseil à un médecin.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

En cas d'apparition de symptôme suite à l'exposition, tels qu'une éruption cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette. Un gonflement du visage, des lèvres et des yeux ou des difficultés respiratoires sont des symptômes plus grave et nécessitent une assistance médicale d'urgence.

Gestation et lactation :

Porcs :

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation chez les truies. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire responsable.

Bovins :

L'utilisation n'est pas prévue pendant la gestation ou la lactation.

Lapins :

Des doses orales d'apramycine administrées du 6^{ème} au 8^{ème} jour de gestation (y compris des doses inférieures à la dose thérapeutique), ont entraîné un effetsfœtotoxiques. Ne pas utiliser pendant la gestation.

Ponte :

Poulets :

Ne pas utiliser chez les oiseaux en période de ponte et au cours des 4 semaines précédant la période de ponte.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

Les aminoglycosides peuvent avoir une influence négative sur la fonction rénale. L'administration d'aminoglycosides aux animaux souffrant d'insuffisance rénale ou en association avec des substances qui affectent aussi la fonction rénale peut donc présenter un risque d'intoxication.

Les aminoglycosides peuvent causer un blocage neuromusculaire. Il est donc recommandé de prendre en compte cet effet lors de l'anesthésie d'animaux traités.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) :

Porcs : des porcs ayant reçu jusqu'à neuf fois la dose recommandée dans leur eau de boisson pendant 28 jours n'ont pas présenté de signes particuliers.

Veaux : Il n'y a pas eu d'effets toxiques chez des veaux ayant reçu de l'apramycine dans le lait de remplacement pendant 5 jours à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg de poids corporel.

Poulets : il n'y a pas eu de mortalité chez les poulets ayant reçu une dose unique de 1000 mg/kg de poids corporel. Les poulets ont reçu jusqu'à 5 fois la dose recommandée pendant 15 jours sans présenter de réactions indésirables.

Les intoxications possibles peuvent être reconnues par les symptômes suivants : selles molles, diarrhée, vomissements (perte de poids, anorexie), une déficience rénale et des effets sur le système nerveux central (réduction de l'activité, perte des réflexes, convulsions, etc.).

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DECHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIERE NOTICE APPROUEE

À compléter en fonction du pays.

15. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Nature et composition du conditionnement primaire:

Sachet résine ionomère surlyn/aluminium/polyéthylène/polyéthylène téréphtalate (PET) thermoscellé. Chaque sachet contient 1×10^6 UI de sulfate d'apramycine et un poids de 1,8 g de produit. Les sachets sont emballés dans des boîtes en carton contenant 50 sachets.

Sachet résine ionomère surlyn/aluminium/polyéthylène/polyéthylène téréphtalate (PET) thermoscellé. Chaque sachet contient 2×10^6 UI de sulfate d'apramycine et un poids de 3,6 g de produit. Les sachets sont emballés dans des boîtes en carton contenant 50 sachets.

Flacon en polyéthylène haute densité avec bouchon à vis en polypropylène. Chaque flacon contient 50×10^6 UI sulfate d'apramycine et un poids de 91 g de produit.

Sac en papier avec fond plastifié. Chaque sac contient 1000×10^6 UI sulfate d'apramycine et un poids de 1812 g de produit.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.