

Allegato I

**Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi
dei medicinali veterinari, delle specie animali e dei titolari
dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati
membri**

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Danimarca	Elanco Animal Health A/S Eli Lilly Danmark A/S Lyskær 3E, 2 tv. DK-2730 Herlev Denmark	Apralan Vet.	Apramicina solfato	Apramicina solfato 333 mg/ml equivalente ad apramicina 230 mg/ml	Polvere per uso in acqua da bere	Vitelli, suini	Orale
Francia	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	APRALAN BUvable	Apramicina solfato	1 g di polvere contiene 1 g di apramicina (come solfato)	Polvere per soluzione da bere	Vitelli, suini, congli	Orale
Germania	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 solfato	1 g di polvere contiene 500 mg di apramicina come apramicina solfato in 2,2 ml equivalenti a 1 g polvere	Polvere per uso in acqua da bere	Suini (suinetti e in accrescimento)	Orale
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicina solfato	100% p/p	Polvere per soluzione orale	Vitelli, suini, polli	Orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Italia	Elanco 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 solfato	100 g di polvere contiene 100 g di apramicina solfato	Polvere per soluzione orale	Suini, polli da carne, conigli	Orale
Portogallo	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 solfato	Apramicina solfato equivalente a 50 g di apramicina attività per flacone. Apramicina solfato equivalente a 1000 g di apramicina attività per sacco.	Polvere per soluzione orale	Vitelli, suini, polli	Orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Spagna	Elanco Valquímica, S.A. Avda. de la Industria, n° 30 Polígono Industrial de Alcobendas 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Girolan	Apramicina solfato	Apramicina solfato equivalente a 50 g di apramicina attività per flacone. Apramicina solfato equivalente a 1000 g di apramicina attività per sacco.	Polvere per soluzione orale	Vitelli, suini, polli, conigli	Orale
Paesi Bassi	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Apralan oplosbaar	Apramicina solfato	100%	Polvere per somministrazione orale	Vitelli preruminanti, suini, polli da carne	Orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Regno Unito	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Apralan Soluble Powder for oral solution	Apramicina solfato	Apramicina solfato equivalente a 50 g di apramicina attività per flacone. Apramicina solfato equivalente a 1 g apramicina attività per bustina. Apramicina solfato equivalente a 1000 g di apramicina attività per sacco.	Polvere per soluzione orale	Vitelli, suini, polli	Orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto generale della valutazione scientifica di Girolan e denominazione associata Apralan (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Girolan e denominazione associata Apralan è una polvere da utilizzare in acqua potabile/latte, contenente apramicina solfato come principio attivo. L'apramicina è un antibiotico aminociclitico ad ampio spettro prodotto da un ceppo di *Streptomyces tenebrarius*. L'apramicina è battericida a concentrazioni minime inibenti (MIC) ed è efficace contro i batteri gram-negativi e gram-positivi, nonché contro alcuni ceppi di micoplasmi.

In data 24 giugno 2016, la Spagna ha presentato una notifica di deferimento ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE all'Agenzia europea per i medicinali (l'Agenzia) per Girolan e denominazione associata Apralan. La notifica di deferimento si è basata su dubbi relativi a decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri dell'UE con conseguenti discrepanze nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) rispetto, ad esempio, a specie di destinazione, indicazioni per l'uso, posologia (dosaggio e durata) e tempi di attesa. Il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) è stato invitato a esprimere il proprio parere in merito e ad armonizzare le informazioni sul prodotto per Girolan e denominazione associata Apralan (in seguito denominato Girolan).

2. Discussione dei dati disponibili

Il CVMP ha osservato che, in tutte le informazioni sul prodotto di Girolan, il principio attivo era espresso come “g di attività dell'apramicina”. Questa formulazione non è stata ritenuta accettabile perché il dosaggio del principio attivo deve essere espresso in UI/g di prodotto, poiché il dosaggio viene determinato mediante un metodo microbiologico. Sulla base dei dati storici del lotto, è stata stabilita una potenza obiettivo di 552 000 UI/g di apramicina e tutti i riferimenti a “g di attività dell'apramicina” nelle informazioni sul prodotto sono stati sostituiti con l'equivalente UI/g di prodotto. Inoltre, in alcuni Stati membri è stato autorizzato un dispositivo di misurazione per la somministrazione di Girolan. Anche tale misura non è stata considerata accettabile, poiché il dosaggio per peso del prodotto è stato ritenuto il più appropriato in termini di riproducibilità della dose e, pertanto, qualsiasi riferimento al dispositivo di misurazione è stato eliminato dalle informazioni sul prodotto. Inoltre, tenendo conto dei dati forniti e in linea con la “Nota per le indicazioni sull'inizio del periodo di conservabilità della forma farmaceutica finita (EMA/CVMP/453/01)¹”, il periodo di conservabilità del medicinale veterinario come confezionato per la vendita, che era di 3 anni, è stato ridotto a 18 mesi.

Suini (suinetti svezzati)

I suini sono stati autorizzati come specie di destinazione per tutti i prodotti interessati da questa procedura di deferimento, così come da indicazione proposta, “Trattamento dell'enterite batterica causata da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina”. A sostegno di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità *in vitro* e dati clinici, compresi studi sul campo.

Sono stati calcolati valori della MIC₉₀ pari a 16 µg/ml da un ampio studio paneuropeo per l'apramicina contro *E. coli* da suini. Questi dati sono coerenti con la letteratura pubblicata. È stato proposto un valore soglia epidemiologico di ≥32 µg/ml per *E. coli* di origine suina. Dati recenti di

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

isolati clinici provenienti da diversi paesi europei hanno dimostrato che la percentuale di resistenza di *E. coli* nei confronti dell'apramicina sta aumentando. Alcuni studi hanno evidenziato percentuali di resistenza del 38% (dati di MIC) o anche superiori per diffusione su piastra (fino all'82,1%).

Per quanto riguarda gli studi sul campo, sono state presentate ventitré sperimentazioni con Girolan in polvere solubile per il trattamento della colibacillosi post-svezzamento. Queste sperimentazioni sono state condotte in Grecia, Italia, Spagna, Regno Unito, USA e Canada. Gli studi hanno analizzato l'effetto dei dosaggi di apramicina tra 3,45 mg/kg di peso corporeo/giorno e 75 mg/kg di peso corporeo/giorno, mediante acqua potabile, durante 3, 5 o 7 giorni consecutivi. L'apramicina si è dimostrata efficace così come rilevato da incremento di peso, migliore resa del foraggio, riduzione del tasso di mortalità, riduzione della gravità della diarrea e segni clinici. La somministrazione giornaliera di apramicina a una dose di 12 500 UI di apramicina per kg di peso corporeo (corrispondenti a 22,5 mg di prodotto/kg di peso corporeo), mediante acqua potabile, per sette giorni, ha dimostrato di essere un metodo efficace per tenere sotto controllo la colibacillosi post-svezzamento nei suinetti.

Si deve notare che in alcuni Stati membri Girolan è stato autorizzato anche contro la *Salmonella* nei suini, tuttavia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha deciso di rimuovere questa indicazione, in quanto non poteva essere supportata. Il CVMP ha accettato l'eliminazione relativa alla *Salmonella*.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, i dati sulla deplezione dei residui hanno indicato che l'apramicina non è generalmente ben assorbita dall'intestino dopo somministrazione orale, il che è coerente con le informazioni disponibili nella letteratura pubblicata. Pertanto, il tempo di attesa proposto di zero giorni per carne e visceri di maiale è stato ritenuto accettabile.

Vitelli preruminanti

I vitelli sono stati autorizzati in Danimarca, Francia, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo, Regno Unito e Spagna. A sostegno dell'indicazione proposta, "Trattamento dell'enterite batterica causata da *Escherichia coli* e focolai clinici dovuti a *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sierotipo Dublin sensibile all'apramicina", il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità *in vitro* e dati clinici, compresi studi sul campo.

Sono stati calcolati valori della MIC₉₀ pari a 16 µg/ml da un ampio studio paneuropeo per l'apramicina contro *E. coli* da vitelli. Questi dati sono coerenti con le informazioni disponibili nella letteratura pubblicata. È stato proposto un valore soglia epidemiologico di ≥32 µg/ml per *E. coli* di origine bovina. Ulteriori dati di isolati clinici provenienti da diversi paesi europei hanno dimostrato che la percentuale di resistenza di *E. coli* nei confronti dell'apramicina si attesta fino al 12%.

Mentre si è ritenuto che i ceppi di *Salmonella* siano generalmente sensibili all'apramicina (MIC≤16 µg/ml), si deve notare che solo i focolai di *Salmonella* associati a segni clinici (nel caso dei vitelli, causati da *Salmonella* Dublin) devono essere trattati con apramicina. Ulteriori dati forniti dal 2014 indicano che la *Salmonella* Dublin era per lo più sensibile all'apramicina (il 96,5% degli isolati sensibili a tutti gli antimicrobici nel pannello, inclusa l'apramicina).

Sono state condotte sette sperimentazioni secondo il modello dello studio in cieco in Grecia, Italia, Regno Unito e Spagna. Questi studi riguardavano vitelli maschi di circa una settimana di età naturalmente infetti da *E. coli* e/o *Salmonella* spp. L'apramicina è stata somministrata a dosi di 0, 20 e 40 mg di attività dell'apramicina per kg di peso corporeo una volta al giorno per 5 giorni consecutivi. Tutti i vitelli sono stati sottoposti quotidianamente a un esame clinico completo almeno durante la prima settimana di ciascuna sperimentazione. L'apramicina somministrata per via orale ai vitelli una volta al giorno per 5 giorni a 20 mg di apramicina/kg di peso corporeo o 40 mg di apramicina/kg di peso corporeo è risultata efficace nel ridurre la mortalità. I vitelli sopravvissuti nel gruppo di controllo non trattato non sono riusciti ad aumentare di peso nel periodo di dodici giorni,

mentre i sopravvissuti nei gruppi trattati hanno mostrato aumenti significativi nell'incremento giornaliero medio di peso. Il punteggio clinico totale nel gruppo trattato con 40 mg di apramicina/kg di peso corporeo è migliorato più rapidamente del gruppo trattato con 20 mg di apramicina/kg di peso corporeo, a sua volta migliorato più rapidamente rispetto al gruppo con 0 mg di apramicina/kg di peso corporeo. Tutti i batteri isolati dagli animali trattati e non trattati erano sensibili a una quantità pari o inferiore a 16 µg/ml di apramicina. La somministrazione orale di apramicina a 20 mg/kg di peso corporeo o a 40 mg/kg di peso corporeo durante cinque giorni consecutivi si è dimostrata efficace per il trattamento della colibacillosi e della salmonellosi nei giovani vitelli in condizioni di campo.

Per quanto riguarda la *Salmonella*, è stata condotta una serie di ventisette ulteriori esperimenti sui vitelli, di cui 15 terapeutici e 12 profilattici. Questi studi hanno coinvolto vitelli di età compresa tra uno e tre giorni infettati sperimentalmente con *Salmonella* Dublin o *Salmonella typhimurium*, i sierotipi più frequenti di *Salmonella* spp. nelle specie bovine. I dosaggi utilizzati di apramicina base o di apramicina solfato sono stati 0, 5,5, 11, 22 e/o 44 mg/kg di peso corporeo/giorno durante 5 o 10 giorni consecutivi. La mortalità era il criterio principale dell'efficacia. I risultati ottenuti da questi esperimenti hanno dimostrato che per il trattamento e la prevenzione della salmonellosi sperimentale nei vitelli, apramicina solfato e apramicina base si comportano allo stesso modo. Il trattamento ha prodotto un rapporto dose/risposta quasi lineare nella sopravvivenza percentuale per i dosaggi di apramicina fino a 22 mg/kg di peso corporeo. È stato dimostrato che da 22 a 44 mg di apramicina per kg di peso corporeo durante 5-10 giorni consecutivi ha portato a una terapia efficace contro la salmonellosi sperimentale nei vitelli.

Il CVMP ha ritenuto che l'uso di antimicrobici nella *Salmonella* aumenti la pressione selettiva e potenzialmente promuova la diffusione della resistenza antimicrobica. Anche i sierotipi adattati all'ospite (come *Salmonella* Dublin) potrebbero provocare la malattia negli esseri umani (Evangelopoulou *et al.*, 2014²; Singh, 2013³), pertanto l'uso di antimicrobici negli animali destinati alla produzione di alimenti deve prendere in considerazione il ruolo zoonotico della *Salmonella* e le conseguenze per la salute pubblica (EFSA ed ECDC, 2016⁴). Sebbene sia riconosciuto che *Salmonella* Dublin costituisce una causa rara di salmonellosi nell'uomo, l'infezione può essere grave.

Tuttavia, recenti pubblicazioni nella letteratura scientifica indicano che la malattia è presente nei bovini in Europa, per esempio in Irlanda (O'Leary, 2014⁵) e nel Regno Unito (Henderson e Mason, 2017⁶). L'apramicina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento delle infezioni da *Salmonella* nei vitelli, caso nel quale il suo impiego ha ridotto la mortalità, e può pertanto essere giustificata da motivi legati al benessere degli animali. Inoltre, l'uso di apramicina è stato considerato preferibile al potenziale utilizzo di antimicrobici più critici come i fluorochinoloni. Pertanto, il CVMP ha ritenuto giustificato mantenere l'indicazione per *Salmonella* Dublin per Girolan. A tale riguardo, è stato ritenuto necessario aggiungere la seguente frase nel paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) "Precauzioni speciali per l'impiego negli animali": "*Quando viene effettuata una diagnosi di Salmonella Dublin nell'allevamento, devono essere prese in considerazione misure di controllo che includano il monitoraggio continuo dello stato della malattia, la vaccinazione, la biosicurezza e i controlli dei movimenti. Ove disponibili, devono essere seguiti i programmi di controllo nazionali.*"

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. 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 dose armonizzata concordata per entrambe le indicazioni è stata di 40 000 UI di apramicina per kg di peso corporeo (corrispondenti a 72 mg di prodotto/kg di peso corporeo), quotidianamente per 5 giorni consecutivi.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, di tutti gli studi della deplezione dei residui forniti, solo uno è stato considerato adeguato per essere analizzato statisticamente. Il dosaggio, la via e la frequenza di somministrazione sono quelli proposti nelle informazioni sul prodotto. Da questo studio, è stato stabilito un tempo di attesa di 28 giorni per carne e visceri di vitelli, il che è supportato dagli altri riferimenti forniti.

Polli

I polli sono stati autorizzati in Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Regno Unito e Spagna. L'indicazione proposta è stata "Trattamento della colibacillosi causata da *Escherichia coli* e da *Salmonella* non zoonotica (*Salmonella Pullorum* e *Salmonella Gallinarum*) sensibile all'apramicina". A supporto di questa indicazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità in vitro e dati clinici, compresi studi sul campo.

In vari programmi di monitoraggio europei, l'isolato di *E. coli* dai polli era sensibile all'apramicina. La MIC₉₀ era pari o inferiore a 8 µg/ml. Il CVMP ha osservato che i dati degli isolati clinici provenienti da diversi paesi europei hanno dimostrato che la percentuale di resistenza di *E. coli* nei confronti dell'apramicina è inferiore al 10%.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dodici sperimentazioni di campo a supporto dell'efficacia dell'indicazione contro *E. coli*. Queste sono state condotte in Giordania, Grecia e Italia e hanno coinvolto polli da carne di età compresa tra 27 e 29 giorni, provenienti da allevamenti commerciali con infezione naturale da *E. coli*. In tutte le sperimentazioni, gli animali sono stati esaminati per confermare la diagnosi prima dell'inizio del trattamento. Ove possibile, sono stati effettuati test di suscettibilità e sierotipizzazione di isolati batterici. I risultati ottenuti hanno mostrato differenze statisticamente significative per quanto riguarda la mortalità tra tutti i gruppi trattati con apramicina e i gruppi di controllo non trattati. È stato chiaramente osservato un rapporto dose/risposta per il tasso di mortalità.

A questo proposito, è da notare che la colibacillosi nei polli è essenzialmente un'infezione sistemica, che coinvolge una varietà di organi, e la sua via di accesso principale è il sistema respiratorio. Sebbene la via respiratoria sia considerata una modalità significativa di accesso, si prevede che gli antimicrobici agiscano sul sito dell'infezione. In questo senso, si deve tenere conto del fatto che l'efficacia del prodotto è stata supportata da vari studi, in cui il medicinale veterinario è stato somministrato per il trattamento e non per la prevenzione. In questi studi, gli animali sono stati esaminati per confermare la diagnosi prima dell'inizio del trattamento, batteriologicamente e con lesioni in diversi organi; il trattamento ha ridotto la mortalità e le carcasse hanno mostrato assenza di lesioni. In conclusione, la documentazione fornita supporta l'uso terapeutico di Girolan per la colibacillosi nei polli.

Per quanto riguarda l'indicazione nella *Salmonella*, sono stati forniti dati recenti che indicano una buona suscettibilità all'apramicina per *Salmonella* spp., tuttavia gli unici dati specifici per *Salmonella Gallinarum* provenivano da Nigeria (Agbaje *et al.*, 2010⁷) e Corea (Kang *et al.*, 2010⁸) e la situazione epidemiologica in Europa potrebbe essere diversa. Non sono stati presentati dati per *Salmonella Pullorum*. Non erano disponibili dati recenti sulla suscettibilità degli isolati di *Salmonella*

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](#)

Gallinarum o *Salmonella* Pullorum ottenuti nei casi clinici in Europa poiché la salmonellosi causata da questi sierotipi non è stata rilevata in Europa dal 2007.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una sperimentazione di campo, che ha compreso polli artificialmente infetti da *Salmonella* Pullorum. Gli obiettivi erano quelli di valutare l'efficacia di apramicina solfato, somministrata nell'acqua potabile per cinque giorni consecutivi, a livelli di dose di 75, 150 e 225 mg/litro come trattamento per dette infezioni. Dallo studio si può concludere che le infezioni da *Salmonella* Pullorum possono essere tenute sotto controllo con apramicina. Inoltre, non sono stati presentati dati per *Salmonella* Gallinarum, che, stante questa situazione, non è stata ulteriormente presa in considerazione per questa indicazione.

La *Salmonella* è uno dei microrganismi più frequenti che causano focolai di zoonosi di origine alimentare e casi negli esseri umani in Europa (EFSA ed ECDC, 2016⁴). I programmi di controllo europeo della *Salmonella* nel pollame in Europa si sono concentrati su *Salmonella* enteritidis, *Salmonella* typhimurium, *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow e *Salmonella* infantis, che sono i cinque sierotipi più frequenti nella salmonellosi umana (regolamento (CE) n. 2160/2003⁹). Colloquialmente, questi cinque sierotipi sono noti come zoonotici nei programmi di controllo nazionali stabiliti sul pollame in Europa. Ai sensi del regolamento (CE) n. 1177/2006¹⁰, gli antimicrobici non devono essere utilizzati nell'ambito dei programmi nazionali di controllo della *Salmonella* a causa di rischi per la salute pubblica associati allo sviluppo, alla selezione e alla diffusione della resistenza. Tuttavia, la malattia causata da *Salmonella* Pullorum è considerata una circostanza eccezionale che richiede di trattare (o macellare) gli animali da allevamento clinicamente colpiti. Ciò è indicato nel regolamento (CE) n. 2160/2003⁹ e si basa sul parere dell'EFSA (2004)¹¹.

Tuttavia, lo stesso documento dell'EFSA afferma anche che:

- qualsiasi uso di antimicrobici nel pollame aumenterà il rischio di insorgenza e diffusione della resistenza di batteri zoonotici come *Salmonella* spp.
- In generale, dal punto di vista della sicurezza alimentare/salute pubblica, l'impiego di antimicrobici per tenere sotto controllo la *Salmonella* spp. nel pollame ha una scarsa giustificazione. Qualsiasi impiego in circostanze eccezionali per motivi di salute e benessere degli animali deve riconoscere le conseguenze per la salute pubblica.
- L'uso di antimicrobici non è mai completamente efficace per il controllo di *Salmonella* spp. perché non è possibile eliminare tutti gli organismi da un gruppo di animali infetto.
- Se gli antimicrobici sono impiegati nei gruppi di animali da riproduzione o nei loro discendenti immediati vi è il rischio che i batteri resistenti selezionati possano essere disseminati in più gruppi attraverso la contaminazione delle uova da cova e dell'ambiente di incubazione.
- Non sono stati identificati vantaggi specifici per l'uso di antimicrobici nel caso di gruppi di animali per la produzione di carne. Il trattamento antimicrobico di uccelli per produzione di carne aumenta il rischio di contaminazione delle carcasse da *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp. resistenti, nonché da batteri commensali resistenti, i quali possono anche trasferire geni di resistenza ad altri batteri.

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](#)

- Se la resistenza antimicrobica dovesse già essere presente, sviluppata o acquisita, l'uso di antimicrobici per il trattamento di gruppi di animali clinicamente infetti, per la prevenzione dell'infezione da *Salmonella* o per il trattamento di gruppi di animali infetti senza segni clinici, migliorerà la selezione e la diffusione di ceppi batterici resistenti in tutta la piramide produttiva.

Inoltre, nel regolamento (UE) n. 2016/429 ("normativa in materia di sanità animale")¹², che stabilisce le norme per la prevenzione e il controllo delle malattie degli animali che sono trasmissibili agli animali o all'uomo, all'articolo 46 si afferma che gli Stati membri possono adottare misure relative all'uso dei medicinali veterinari per le malattie elencate, per garantire la prevenzione o il controllo più efficace possibile di tali malattie, purché tali misure siano appropriate o necessarie. Tali misure possono disciplinare, per esempio, i divieti e le restrizioni d'uso dei medicinali veterinari. La *Salmonella* zoonotica è elencata in detto regolamento. Inoltre, in questo senso, la Commissione europea adotta atti delegati conformemente all'articolo 264 riguardo alle modifiche dell'elenco di cui sopra. Una malattia è inclusa nell'elenco se è stata valutata a norma dell'articolo 7. In questo senso, in un recente parere scientifico dell'EFSA (giugno 2017), l'infezione da ¹³ *Salmonella* nel pollame (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum e *Salmonella* arizonae) è stata valutata conformemente ai criteri della normativa in materia di sanità animale. In base alla valutazione effettuata, la *Salmonella* può essere considerata autorizzata a essere inclusa per l'intervento dell'Unione come previsto all'articolo 5, paragrafo 3, della normativa in materia di sanità animale. Le principali specie animali da inserire nell'elenco sono tutte le specie di pollame domestico e specie selvatiche principalmente di anseriformi e galliformi. Il rapporto afferma che nei paesi sviluppati gli antimicrobici sono usati raramente nei gruppi di allevamento commerciali per il trattamento di *Salmonella* Pullorum e *Salmonella* Gallinarum poiché non eliminano l'infezione dai gruppi e invece vengono utilizzate altre misure di controllo come biosicurezza di livello elevato, restrizioni dei movimenti e spopolamento.

Pertanto, il CVMP ha concluso che l'indicazione per il trattamento di *Salmonella* nel pollame non potesse essere giustificata e debba essere eliminata dalle informazioni sul prodotto di Girolan.

Per quanto riguarda i tempi di attesa per carne e visceri di pollo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una serie di studi della deplezione dei residui. Tutti gli studi sono stati eseguiti con la dose massima proposta nelle informazioni sul prodotto. Tenuto conto delle informazioni disponibili, il tempo di attesa proposto di zero giorni per carne e visceri di pollo è stato ritenuto accettabile.

Conigli

I conigli sono stati precedentemente autorizzati in Francia, Italia e Spagna. A sostegno dell'indicazione proposta "Trattamento e metafilassi dell'enterite batterica causata da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina", il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità *in vitro* e dati clinici, compresi studi sul campo.

I dati limitati sulla MIC indicavano una MIC₉₀ per apramicina di 3,5 µg/ml per isolati di *E. coli* provenienti dai conigli e una percentuale <20% di ceppi resistenti.

È stata fornita una sperimentazione clinica di campo di recente conduzione. Lo studio è stato condotto secondo i principi della buona prassi clinica. In questo studio in cieco randomizzato, Girolan somministrato a 20 000 UI di apramicina per kg di peso corporeo (corrispondenti a 36 mg di prodotto/kg di peso corporeo), quotidianamente per 5 giorni consecutivi, è stato confrontato con

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](#)

un prodotto di riferimento contenente colistina alla dose di 100 000 UI di colistina/kg di peso corporeo/giorno come gruppo di controllo. La presenza di *E. coli* è stata dimostrata da precedenti risultati batteriologici o clinici ed è stata confermata in campioni prelevati da conigli uccisi o trovati morti dopo l'inclusione. Il periodo di trattamento è stato avviato due settimane dopo lo svezzamento, quando i segni della colibacillosi erano chiaramente accertati. Dopo l'inizio del trattamento, la mortalità cumulativa è aumentata in modo simile, con risultati di non inferiorità nel gruppo trattato con apramicina rispetto al gruppo trattato con colistina. Pertanto, il CVMP ha concluso che l'indicazione proposta fosse giustificata.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, i dati sulla deplezione dei residui hanno indicato che l'apramicina non è generalmente ben assorbita dall'intestino dopo somministrazione orale alla posologia proposta nelle informazioni sul prodotto. Pertanto, il tempo di attesa proposto di zero giorni per carne e visceri di coniglio è stato ritenuto accettabile.

3. Valutazione rischio / beneficio

Introduzione

La valutazione del rapporto rischi/benefici viene eseguita nel contesto dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, che nella presente procedura ha lo scopo di armonizzare all'interno dell'UE le condizioni di autorizzazione per il medicinale veterinario Girolan. Il deferimento conduce alla piena armonizzazione delle informazioni sul prodotto. Questa valutazione si concentra su tematiche relative all'armonizzazione che potrebbero modificare il rapporto rischi/benefici.

Girolan è una polvere da utilizzare in acqua potabile/latte contenente apramicina solfato come principio attivo. L'apramicina è un antibiotico aminociclitico ad ampio spettro prodotto da un ceppo di *Streptomyces tenebrarius*. L'apramicina è battericida a concentrazioni minime inibenti ed è efficace contro i batteri gram-negativi e gram-positivi, nonché contro alcuni ceppi di micoplasmi.

Valutazione del beneficio

Le seguenti indicazioni per Girolan e denominazioni associate possono essere supportate sulla base dei dati forniti:

Suini (suinetti svezzati):

trattamento dell'enterite batterica causata da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina.

Vitelli preruminanti:

trattamento dell'enterite batterica causata da *Escherichia coli* e focolai clinici dovuti a *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sierotipo Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibile all'apramicina.

Polli:

trattamento della colibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina.

Conigli:

trattamento e metafilassi dell'enterite batterica causata da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina.

Suini (suinetti svezzati)

A sostegno dell'indicazione per il trattamento dell'enterite batterica causata da *E. coli*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità *in vitro* e dati clinici, compresi studi sul campo.

È stato dimostrato che la MIC₉₀ di isolati europei di *E. coli* per apramicina era pari a 16 µg/ml con un valore soglia epidemiologico ≥32 µg/ml. I dati forniti indicano anche che la resistenza

all'apramicina sta aumentando tra isolati di *E. coli* di origine suina, quindi è stata aggiunta la dicitura "sensibile all'apramicina" all'indicazione.

I dati clinici forniti hanno dimostrato che Girolan era efficace nel trattamento dell'enterite batterica causata da *E. coli* se somministrato a 12 500 UI di apramicina per kg di peso corporeo (corrispondenti a 22,5 mg di prodotto/kg di peso corporeo), quotidianamente per 7 giorni consecutivi.

Vitelli preruminanti

A sostegno dell'indicazione per il trattamento dell'enterite batterica causata da *E. coli* e di focolai clinici dovuti a *Salmonella* Dublin, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità *in vitro* e dati clinici, compresi studi sul campo.

È stato dimostrato che la MIC₉₀ di isolati europei di *E. coli* per apramicina era pari a 16 µg/ml con un valore soglia epidemiologico ≥32 µg/ml. I dati forniti indicano anche che la resistenza all'apramicina non è molto comune tra isolati di *E. coli* di origine bovina. I ceppi di *Salmonella* sono stati considerati generalmente sensibili all'apramicina (MIC ≤16 µg/ml) e <5% dei ceppi di *Salmonella* Dublin sono risultati resistenti all'apramicina.

I dati clinici forniti hanno dimostrato che Girolan era efficace nel trattamento dell'enterite batterica causata da *E. coli* e di focolai clinici dovuti a *Salmonella* Dublin se somministrato a 40 000 UI di apramicina per chilogrammo di peso corporeo (corrispondenti a 72 mg di prodotto/kg di peso corporeo), quotidianamente per 5 giorni consecutivi.

Polli

A sostegno dell'indicazione per il trattamento della colibacillosi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità *in vitro* e dati clinici, compresi studi sul campo.

È stato dimostrato che la MIC₉₀ di isolati europei di *E. coli* per l'apramicina era pari o inferiore a 8 µg/ml e la percentuale di resistenza di *E. coli* proveniente dai polli nei confronti dell'apramicina era inferiore al 10%.

I dati clinici forniti hanno dimostrato che Girolan era efficace nel trattamento della colibacillosi se somministrato a 80 000 UI di apramicina per chilogrammo di peso corporeo (corrispondenti a 144 mg di prodotto/kg di peso corporeo), quotidianamente per 5 giorni consecutivi.

Per quanto riguarda l'uso di Girolan contro la *Salmonella* si è ritenuto che, in linea con il regolamento (CE) n. 1177/2006¹⁰, gli antimicrobici non debbano essere utilizzati per il controllo e il trattamento della *Salmonella* nel pollame, tranne che in circostanze eccezionali. Inoltre, il regolamento (UE) n. 2016/429 ("normativa in materia di sanità animale")¹², stabilisce che gli Stati membri possono adottare misure relative all'uso dei medicinali veterinari per le malattie elencate, per garantire la prevenzione o il controllo più efficace possibile di tali malattie. Inoltre, la Commissione europea adotterà atti delegati riguardo alle modifiche dell'elenco di cui sopra. Una malattia è inclusa nell'elenco se è stata valutata a norma dell'articolo 7. In questo senso, in un parere scientifico (2017) dell'EFSA¹³, l'infezione da *Salmonella* nel pollame (*Salmonella* Pullorum, *Salmonella* Gallinarum e *Salmonella* arizonae) è stata valutata conformemente ai criteri della normativa in materia di sanità animale. In base alla valutazione effettuata, la *Salmonella* può essere considerata autorizzata a essere inclusa per l'intervento dell'Unione come previsto all'articolo 5, paragrafo 3, della normativa in materia di sanità animale. Le principali specie animali da inserire nell'elenco sono tutte le specie di pollame domestico e specie selvatiche principalmente di anseriformi e galliformi. Il rapporto afferma che nei paesi sviluppati gli antimicrobici sono usati raramente nei gruppi di allevamento commerciali per il trattamento di *Salmonella* Pullorum e *Salmonella* Gallinarum poiché non eliminano l'infezione dai gruppi di animali e invece vengono

utilizzate altre misure di controllo come biosicurezza di livello elevato, restrizioni dei movimenti e spopolamento. Pertanto questa indicazione è stata rimossa.

Conigli

A sostegno dell'indicazione per il trattamento e la metafilassi dell'enterite batterica causata da *E. coli*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di suscettibilità *in vitro* e dati clinici, compresi studi sul campo.

I dati limitati sulla MIC indicavano una MIC₉₀ per apramicina di 3,5 µg/ml per isolati di *E. coli* provenienti dai conigli e una percentuale <20% di ceppi resistenti.

I dati clinici forniti hanno dimostrato che Girolan era efficace nel trattamento e nella metafilassi dell'enterite batterica causata da *Escherichia coli* se somministrato a 20 000 UI di apramicina per chilogrammo di peso corporeo (corrispondenti a 36 mg di prodotto/kg di peso corporeo), quotidianamente per 5 giorni consecutivi.

Valutazione dei rischi

Per quanto riguarda la qualità, è stata stabilita una potenza obiettivo di 552 000 UI/g di apramicina solfato per il medicinale, sulla base dei dati storici forniti sul lotto. Tutti i riferimenti a "g di attività dell'apramicina" o dispositivi di misurazione sono stati rimossi dalle informazioni sul prodotto.

Inoltre, il periodo di conservabilità è stato ridotto a 18 mesi.

Poiché i regimi posologici raccomandati dal CVMP non sono stati aumentati e le indicazioni non sono state ampliate rispetto a quelle approvate nella maggior parte dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, la valutazione della sicurezza della specie di destinazione e della sicurezza degli utilizzatori non ha presentato nuove problematiche. Le avvertenze e le precauzioni armonizzate proposte nelle informazioni sul medicinale sono state considerate adeguate al fine di assicurare la sicurezza per gli utilizzatori del prodotto.

Sono stati resi disponibili diversi studi della deplezione dei residui nelle diverse specie di destinazione, i quali erano variabili in termini di attendibilità dei dati, disegno dello studio e segnalazione, e successivamente dei loro risultati. L'armonizzazione dei tempi di attesa si è basata sugli studi meglio condotti e più attendibili.

Il possibile rischio per l'ambiente non è stato considerato nell'ambito di questo deferimento.

Tuttavia, poiché i regimi posologici e le indicazioni non sono stati ampliati, non vi è un aumento dell'esposizione dell'ambiente al principio attivo.

I rischi associati all'uso di Girolan sono quelli generalmente attribuiti agli antimicrobici che vengono utilizzati negli animali destinati alla produzione di alimenti, ossia sviluppo della resistenza agli antimicrobici nei batteri target, diffusione di batteri resistenti/fattori di resistenza ecc.

Sebbene questi rischi non siano stati valutati in modo inequivocabile, la possibilità di un impatto sulla salute umana attraverso la resistenza incrociata alla gentamicina e ad altre sostanze del gruppo degli amminoglicosidi è reale. I batteri umani e animali condividono gli stessi determinanti di resistenza. La resistenza può essere direttamente rilevante quando interessa patogeni zoonotici come *Campylobacter* ed *Enterococcus* o può essere trasferita orizzontalmente ai patogeni umani tramite elementi genetici mobili. Gli amminoglicosidi sono indicati dall'OMS (2017)¹⁴ come fondamentali per il trattamento di determinate infezioni zoonotiche negli esseri umani (ad esempio, infezioni da *Enterococcus*).

Misure di gestione o mitigazione del rischio

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

Il rischio potenziale di sviluppo di resistenza, che potrebbe influire sull'efficacia del prodotto nonché sulla salute umana e animale in generale, è limitato attraverso le seguenti misure:

- la restrizione delle indicazioni a quelle adeguatamente corroborate da dati di efficacia;
- Le informazioni sul prodotto armonizzate di Girolan contengono le informazioni necessarie al fine di garantire l'uso sicuro ed efficace dello stesso.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischio/beneficio

Girolan e denominazione associata Apralan si sono dimostrati efficaci nelle indicazioni nei suini (suinetti svezzati), vitelli preruminanti, polli (polli da carne) e conigli sopra elencati.

I rischi per gli utilizzatori sono stati considerati bassi. Al fine di garantire la sicurezza per gli utilizzatori, le informazioni sul prodotto contengono indicazioni opportune.

Sono stati fissati tempi di attesa soddisfacenti per garantire la sicurezza dei consumatori.

Dopo avere esaminato i motivi del deferimento e i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischio/beneficio del medicinale continua a essere positivo, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

4. Procedura di riesame

In seguito al parere del CVMP del 5 ottobre 2017 sulla presente procedura di deferimento, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno richiesto un riesame del parere del CVMP.

Le motivazioni dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la richiesta del riesame sono state presentate in data 18 dicembre 2017.

L'ambito di applicazione del riesame riguardava il periodo di conservabilità del prodotto prima della prima apertura, che era stato ridotto da 3 anni a 18 mesi. Nelle motivazioni dettagliate per il riesame il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha richiesto un periodo di conservabilità di 24 mesi sulla base dei dati di stabilità forniti durante il deferimento.

Sono stati presentati dati per 36 mesi relativi a 3 lotti di prodotto finito imballati nei contenitori finali (flaconi, sacchetti e due bustine di diverse dimensioni). Pertanto, i dati forniti comprendono un numero sufficiente di lotti in ciascuno dei tipi di contenitore per l'intera durata del periodo di conservabilità proposto. Gli intervalli temporali di prova per questi lotti non sono tutti conformi alle linee guida attuali ma, in tutti i casi, i dati sono forniti per gli ultimi 5 intervalli temporali nel corso dello studio di stabilità ed è quindi possibile ricavare la tendenza dei dati. I risultati del dosaggio sono presentati come % di un valore obiettivo di 552 000 UI/g. I risultati mostrano che il prodotto finito è stabile per 36 mesi senza cambiamenti significativi nel contenuto del principio attivo. Ciò è supportato anche dall'analisi statistica presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la quale dimostra che non vi è alcun cambiamento nel dosaggio nel tempo. Tuttavia, per questi studi di stabilità non sono presentate le condizioni di conservazione e non è quindi chiaro se siano stati condotti a 25 °C/60% di UR in conformità con i requisiti della "Linea guida sulle prove di stabilità dei principi attivi esistenti e dei relativi prodotti finiti (EMA/CVMP/846/99-Rev.1)"¹⁵. Il paragrafo 6.4 del RCP concordato per il prodotto indica che non sono richieste particolari precauzioni per la conservazione dello stesso. Quest'assenza di precauzioni per la conservazione del prodotto si basa su dati storici ed era già stata approvata nei singoli Stati membri prima del deferimento. Nessun dato di accelerazione è stato fornito durante la procedura di deferimento. Sebbene non sia chiaro se i dati di stabilità siano stati generati in condizioni controllate o meno,

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

data la mancanza di cambiamenti significativi nel contenuto del principio attivo e il fatto che il prodotto aveva storicamente un periodo di conservabilità di 3 anni, i dati sono considerati adeguati per supportare un periodo di conservabilità di 2 anni per il prodotto finito, così come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Conclusioni generali del CVMP dopo il riesame

Dopo aver esaminato le informazioni pertinenti presentate durante la procedura di valutazione iniziale e le motivazioni dettagliate per il riesame presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il comitato ha concluso che il precedente parere del CVMP debba essere rivisto come segue:

Paragrafo 6.3 del RCP

Periodo di conservabilità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.

Periodo di conservabilità dopo diluizione in acqua potabile/sostitutivo del latte secondo le istruzioni: 24 ore.

Per presentazioni monodose (bustine):

Periodo di conservabilità dopo la prima apertura del confezionamento primario: utilizzo immediato.

Per presentazioni multidose (flacone e sacchetto):

Periodo di conservabilità dopo la prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che:

- il CVMP ha ritenuto che il campo d'applicazione del deferimento fosse l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo;
- il CVMP ha esaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati presentati nel complesso,

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Girolan e denominazione associata Apralan, come citato nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

**Riassunto delle caratteristiche del prodotto,
dell'etichettatura e del foglietto illustrativo**

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Nome di fantasia> Polvere per uso in acqua da bere/latte per suini, vitelli, polli e conigli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g contiene:

Principio attivo:

Apramicina552.000 UI* (come apramicina solfato)

* UI – Unità Internazionali

Eccipienti:

Nessuno.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua da bere/latte.

Polvere granulare di colore da marrone chiaro a medio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini (suinetti svezzati), vitelli preruminanti, polli (da carne) e conigli.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Suini (suinetti svezzati):

Trattamento di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina.

Vitelli preruminanti:

Trattamento di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* e focolai clinici dovuti a *Salmonella enterica* sottospecie *enterica* sierotipo Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibile all'apramicina. Il trattamento dovrebbe basarsi su una precedente conferma del sierotipo di *Salmonella* coinvolto o almeno sulla disponibilità di dati epidemiologici che confermino la presenza di questo sierotipo.

Polli:

Trattamento di colibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina.

Conigli:

Trattamento e metafilassi di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* sensibile all'apramicina. Stabilire la presenza della malattia nell'allevamento prima di utilizzare il prodotto.

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità all'apramicina.

Non usare in vitelli con rumine funzionante.

Non usare in animali che soffrono di disturbi renali.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del medicinale veterinario deve basarsi su test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, basare la terapia su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio.

Quando viene fatta una diagnosi di *Salmonella* Dublin nell'allevamento, devono essere prese in considerazione misure di controllo che includano il monitoraggio continuo dello stato della malattia, la vaccinazione, la biosicurezza ed i controlli del movimento. Se disponibili, seguire i programmi di controllo nazionali.

L'uso del medicinale veterinario in deroga alle istruzioni fornite nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti all'apramicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con aminoglicosidi a causa di potenziale resistenza crociata.

Prendere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali quando si utilizza il medicinale veterinario.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità all'apramicina o ad altri aminoglicosidi devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Questo prodotto può causare irritazione o sensibilizzazione dopo contatto con la pelle o con gli occhi o inalazione.

Evitare il contatto con gli occhi, la pelle e le mucose, e l'inalazione di polvere durante la preparazione di acqua/latte medicata/o.

Nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una speciale attrezzatura protettiva composta da guanti, maschera, occhiali e indumenti protettivi.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di contatto con gli occhi, sciacquare la parte interessata con abbondante acqua. In caso di contatto con la pelle, lavare abbondantemente con acqua e sapone. Se l'irritazione persiste, consultare un medico.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Nel caso di comparsa di sintomi come l'eruzione cutanea a seguito di esposizione, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta. I sintomi più gravi sono gonfiore del viso, delle labbra e degli occhi o una respirazione difficile e richiedono assistenza medica urgente.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Non note.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Suini:

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita nelle scrofe. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

Vitelli:

Non è previsto l'uso durante la gravidanza e l'allattamento.

Conigli:

La somministrazione orale di apramicina tra il 6° ed il 18° giorno di gravidanza (incluse dosi sub-terapeutiche), hanno dimostrato effetti fetotossici. Non usare durante la gravidanza.

Polli:

Non usare in galline ovaiole e nelle 4 settimane prima della deposizione.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Gli aminoglicosidi possono avere un'influenza negativa sulla funzione renale. La somministrazione di aminoglicosidi ad animali affetti da insufficienza renale o in combinazione con sostanze che a loro volta influenzino la funzionalità renale, può pertanto rappresentare un rischio di intossicazione.

Gli aminoglicosidi possono causare il blocco neuromuscolare. Si raccomanda pertanto di tener conto di tale effetto quando si anestetizzano gli animali trattati.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Via di somministrazione:

Somministrare in acqua da bere. I sistemi di abbeveraggio devono essere puliti e privi di ruggine per evitare una riduzione di attività.

Nel caso dei vitelli, è possibile somministrare nel latte o in un sostituto del latte.

Posologia:

Suini:

Somministrare 12.500 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 22,5 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 7 giorni consecutivi.

Vitelli:

Somministrare 40.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 72 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

Polli:

Somministrare 80.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 144 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

Conigli:

Somministrare 20000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 36 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere la dose corretta, adeguare di conseguenza la concentrazione del medicinale veterinario.

Il peso degli animali deve essere determinato nel modo più accurato possibile per evitare sottodosaggio.

L'acqua medicata deve essere l'unica fonte di abbeveraggio. L'acqua medicata deve essere rinnovata ogni 24 ore. Le soluzioni nel latte e nel sostituto del latte ricostituito devono essere preparate immediatamente prima dell'uso.

Gli animali con patologie cliniche acute o gravi che non possono bere, devono ricevere un adeguato trattamento parenterale.

La quantità di prodotto (mg) da incorporare per litro di acqua o latte deve essere stabilita secondo la seguente formula:

$$\frac{\text{Dose (mg prodotto per kg pv per giorno)}}{\text{Assunzione giornaliera media di acqua/latte (l/animale)}} \times \text{Peso vivo medio (kg) degli animali da trattare} = \text{mg prodotto per litro di acqua/latte da bere}$$

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Suini: la somministrazione in acqua da bere di dosi fino a nove volte quella raccomandata per 28 giorni non ha mostrato alcuna reazione sfavorevole.

Vitelli: la somministrazione di apramicina nel sostituto del latte, ogni giorno per cinque giorni, a dosi fino a 120 mg / kg di peso corporeo non ha dato alcun effetto tossico.

Pollo: nella somministrazione di una singola dose orale di 1000 mg / kg di peso corporeo a polli non vi è stata mortalità. La somministrazione di dosi fino a 5 volte superiori a quella raccomandata per 15 giorni non ha mostrato alcuna reazione spiacevole.

Eventuali intossicazioni possono essere riconosciute dai seguenti sintomi: feci molli, diarrea, vomito (perdita di peso, anoressia e simili), insufficienza renale ed effetti sul sistema nervoso centrale (ridotta attività, perdita di riflessi, convulsioni, ecc.).

Non superare la dose raccomandata.

4.11 Tempo(i) di attesa

Suini:

Carne e visceri: zero giorni.

Vitelli:

Carne e visceri: 28 giorni.

Polli:

Carne e visceri: zero giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova per consumo umano o destinati alla produzione di uova per consumo umano.

Non usare nelle 4 settimane prima della deposizione.

Conigli:

Carne e visceri: zero giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antiinfettivi intestinali, antibiotici

Codice ATCvet: QA07AA92.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'apramicina è un antibiotico battericida aminoglicosidico ad ampio spettro la cui azione deriva dal legame alla subunità 30S del ribosoma, impedendo la sintesi proteica e interrompendo la permeabilità della membrana dei batteri. L'apramicina è efficace contro batteri Gram-negativi (*Salmonella* ed *Escherichia coli*).

Meccanismi di resistenza: diversi enzimi aminoglicoside 3-N acetiltransferasi (AAC-3) sono stati correlati alla resistenza ad apramicina. Questi enzimi conferiscono una diversa resistenza crociata contro altri aminoglicosidi. Alcuni ceppi di *Salmonella Typhimurium* DT104, in aggiunta alla resistenza a beta-lattamici, streptomicina, tetracicline e sulfonamidi, portano un plasmide di resistenza coniugativa contro l'apramicina. La resistenza all'apramicina può essere influenzata dalla co-selezione (è stato descritto che la resistenza alla apramicina è localizzata nello stesso elemento genetico mobile di altri determinanti resistenti nelle *Enterobacteriacee*) e dalla resistenza crociata (per esempio con gentamicina).

La resistenza sviluppata dalla resistenza cromosomica è minima per la maggior parte degli aminoglicosidi.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

La somministrazione orale di apramicina è intesa ad avere un'attività antimicrobica all'interno dell'intestino; l'apramicina viene scarsamente assorbita, ma l'assorbimento può risultare aumentato in animali giovani e negli animali con barriera intestinale irregolare.

Assorbimento:

L'assorbimento può essere elevato negli animali appena nati ma diminuisce rapidamente nelle prime settimane di vita.

Vitelli: i livelli sierici raggiungono il picco di 2,4 µg/ml dopo circa 6 ore dalla somministrazione orale di 40 mg di apramicina / kg di peso corporeo.

Distribuzione, biotrasformazione ed escrezione:

L'apramicina è principalmente escreta attraverso le feci, sotto forma attiva, e solo una piccola quantità viene escreta nelle urine.

Suini: il metabolismo è molto scarso. La somministrazione di apramicina ¹⁴C a suini da 10 kg ha permesso di recuperare circa l'83% dalle feci e il 4% dall'urina sottoforma di apramicina ¹⁴C.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.

Periodo di validità dopo diluizione in acqua/sostituto del latte conformemente alle istruzioni: 24 ore.

Per presentazioni monodose:

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: usare immediatamente.

Per presentazioni multidose:

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Bustina a 4 strati (polietilentereftalato (PET)/polietilene/foglio di alluminio/ionomero surlyn) sigillata a calore e pressione. Ogni bustina contiene 1 x 10⁶ IU di apramicina solfato e pesa 1,8 g. Le bustine sono confezionate in scatole di cartone contenenti 50 bustine.

Bustina a 4 strati (polietilentereftalato (PET)/polietilene/foglio di alluminio/ionomero surlyn) sigillata a calore e pressione. Ogni bustina contiene 2 x 10⁶ IU di apramicina solfato e pesa 3,6 g. Le bustine sono confezionate in scatole di cartone contenenti 50 bustine.

Flacone in polietilene ad alta densità con tappo a vite in polipropilene. Ogni flacone contiene 50×10^6 UI di apramicina solfato e peso di 91 g.

Sacco in carta laminata con fondo termosaldante a pressione. Ogni busta contiene 1.000×10^6 UI di apramicina solfato e peso di 1.812 g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Da completare a livello nazionale

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone contenete 50 bustine da 1,8 g e 3,6 g

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Nome di fantasia> Polvere per uso in acqua da bere/latte per suini, vitelli, polli e conigli
Apramicina (solfato)

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

1 g contiene 552.000 IU di apramicina (come apramicina solfato)

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua da bere/latte.

4. CONFEZIONI

50 bustine

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini, vitelli, polli e conigli.

6. INDICAZIONE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Suini:

Carne e visceri: zero giorni.

Vitelli:

Carne e visceri: 28 giorni.

Polli:

Carne e visceri: zero giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova per consumo umano o destinati alla produzione di uova per consumo umano.

Non usare nelle 4 settimane prima della deposizione.

Conigli:

Carne e visceri: zero giorni.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

Dopo l'apertura, usare immediatamente.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lot

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Bustina a 4 strati da 1,8 g e 3,6 g

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Nome di fantasia> Polvere per uso in acqua da bere/latte per suini, vitelli, polli e conigli
Apramicina (solfato)

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 g contiene 552,000 IU di apramicina (come apramicina solfato)

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

1 x 10⁶ IU
2 x 10⁶ IU

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

5. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Suini:

Carne e visceri: zero giorni.

Vitelli:

Carne e visceri: 28 giorni.

Polli:

Carne e visceri: zero giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova per consumo umano o destinati alla produzione di uova per consumo umano.

Non usare nelle 4 settimane prima della deposizione.

Conigli:

Carne e visceri: zero giorni.

6. NUMERO DI LOTTO

Lotto

7. DATA DI SCADENZA

Scad

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

Dopo l'apertura usare immediatamente.

8. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO – ETICHETTA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO COMBINATI

Flacone (pieghevole) e sacco (etichetta)

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: *Da completare a livello nazionale*

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione: *Da completare a livello nazionale*

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Nome di fantasia> Polvere per uso in acqua da bere/latte per suini, vitelli, polli e conigli
Apramicina (solfato)

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

1 g contiene 552.000 IU di apramicina (come apramicina solfato)
Polvere granulare di colore da marrone chiaro a medio.

4. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua da bere/latte.

5. CONFEZIONI

50 x 10⁶ IU (flacone)
1,000 x 10⁶ IU (sacco)

6. INDICAZIONE(I)

Suini (suinetti svezzati):
Trattamento di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* sensibile ad apramicina.

Vitelli preruminanti:
Trattamento di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* e focolai clinici dovuti a *Salmonella enterica* sottospecie *enterica* sierotipo Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibile ad apramicina. Il trattamento dovrebbe basarsi su una precedente conferma del sierotipo di *Salmonella* coinvolto o almeno sulla disponibilità di dati epidemiologici che confermino la presenza di questo sierotipo.

Polli:
Trattamento di colibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibile ad apramicina.

Conigli:

Trattamento e metafilassi di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* sensibile ad apramicina.
Stabilire la presenza della malattia nell'allevamento prima di utilizzare del prodotto.

7. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità all'apramicina.
Non usare in vitelli con rumine funzionante.
Non usare in animali che soffrono di disturbi renali.

8. REAZIONI AVVERSE

Nessuna nota.
Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questa etichetta o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

9. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini (suinetti svezzati), vitelli preruminanti, polli (da carne) e conigli.

10. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Via di somministrazione:

Somministrare in acqua da bere. I sistemi di abbeveraggio devono essere puliti e privi di ruggine per evitare una riduzione di attività.

Nel caso dei vitelli, è possibile somministrare nel latte o in un sostituto del latte.

Posologia:

Suini:

Somministrare 12.500 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 22,5 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 7 giorni consecutivi.

Vitelli:

Somministrare 40.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 72 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

Polli:

Somministrare 80.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 144 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

Conigli:

Somministrare 20.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 36 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

11. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere la dose corretta, adeguare di conseguenza la concentrazione del medicinale veterinario.

Il peso degli animali deve essere determinato nel modo più accurato possibile per evitare sottodosaggio.

L'acqua medicata deve essere l'unica fonte di abbeveraggio. L'acqua medicata deve essere rinnovata ogni 24 ore. Le soluzioni nel latte e nel sostituto del latte ricostituito devono essere preparate immediatamente prima dell'uso.

Gli animali con patologie cliniche acute o gravi che non possono bere, devono ricevere un adeguato trattamento parenterale.

La quantità di prodotto (mg) da incorporare per litro di acqua o latte deve essere stabilita secondo la seguente formula:

$$\frac{\text{Dose (mg prodotto per kg pv per giorno)} \times \text{Peso vivo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Assunzione giornaliera media di acqua/latte (l/animale)}} = \text{mg prodotto per litro di acqua/latte da bere}$$

12. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Suini:

Carne e visceri: zero giorni.

Vitelli:

Carne e visceri: 28 giorni.

Polli:

Carne e visceri: zero giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova per consumo umano o destinati alla produzione di uova per consumo umano.

Non usare nelle 4 settimane prima della deposizione.

Conigli:

Carne e visceri: zero giorni.

13. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

14. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del medicinale veterinario deve basarsi su test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, basare la terapia su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio.

Quando viene fatta una diagnosi di *Salmonella* Dublin nell'allevamento, devono essere prese in considerazione misure di controllo che includano il monitoraggio continuo dello stato della malattia, la vaccinazione, la biosicurezza ed i controlli del movimento. Se disponibili, seguire i programmi di controllo nazionali.

L'uso del medicinale veterinario in deroga alle istruzioni fornite nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti all'apramicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con aminoglicosidi a causa di potenziale resistenza crociata.

Prendere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali quando si utilizza il medicinale veterinario.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità all'apramicina o ad altri aminoglicosidi devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Questo prodotto può causare irritazione o sensibilizzazione dopo contatto con la pelle o con gli occhi o inalazione.

Evitare il contatto con gli occhi, la pelle e le mucose, e l'inalazione di polvere durante la preparazione di acqua/latte medicata/o.

Nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una speciale attrezzatura protettiva composta da guanti, maschera, occhiali e indumenti protettivi.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di contatto con gli occhi, sciacquare la parte interessata con abbondante acqua. In caso di contatto con la pelle, lavare abbondantemente con acqua e sapone. Se l'irritazione persiste, consultare un medico.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Nel caso di comparsa di sintomi come l'eruzione cutanea a seguito di esposizione, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

I sintomi più gravi sono gonfiore del viso, delle labbra e degli occhi o una respirazione difficile e richiedono assistenza medica urgente.

Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Suini:

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita nelle scrofe. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

Vitelli:

Non è previsto l'uso durante la gravidanza e l'allattamento.

Conigli:

La somministrazione orale di apramicina tra il 6° ed il 18° giorno di gravidanza (incluse dosi sub-terapeutiche), hanno dimostrato effetti fetotossici. Non usare durante la gravidanza.

Polli:

Non usare in galline ovaiole e nelle 4 settimane prima della deposizione.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Gli aminoglicosidi possono avere un'influenza negativa sulla funzione renale. La somministrazione di aminoglicosidi ad animali affetti da insufficienza renale o in combinazione con sostanze che a loro volta influenzano la funzionalità renale, può pertanto rappresentare un rischio di intossicazione.

Gli aminoglicosidi possono causare il blocco neuromuscolare. Si raccomanda pertanto di tener conto di tale effetto quando si anestetizzano gli animali trattati.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Suini: la somministrazione in acqua da bere di dosi fino a nove volte quella raccomandata per 28 giorni non ha mostrato alcuna reazione sfavorevole.

Vitelli: la somministrazione di apramicina nel sostituto del latte, ogni giorno per cinque giorni, a dosi fino a 120 mg / kg di peso corporeo non ha dato alcun effetto tossico.

Pollo: nella somministrazione di una singola dose orale di 1'000 mg / kg di peso corporeo a polli non vi è stata mortalità. La somministrazione di dosi fino a 5 quella raccomandata per 15 giorni non ha mostrato alcuna reazione spiacevole.

Eventuali intossicazioni possono essere riconosciute dai seguenti sintomi: feci molli, diarrea, vomito (perdita di peso, anoressia e simili), insufficienza renale ed effetti sul sistema nervoso centrale (ridotta attività, perdita di riflessi, convulsioni, ecc.).

Non superare la dose raccomandata.

Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

15. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

16. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DELL'ETICHETTA

Da completare a livello nazionale

17. ALTRE INFORMAZIONI

Natura e composizione del confezionamento primario:

Bustina a 4 strati (polietilentereftalato (PET)/polietilene/foglio di alluminio/ionomero surlyn) sigillata a calore e pressione. Ogni bustina contiene 1×10^6 IU di apramicina solfato e pesa 1,8 g. Le bustine sono confezionate in scatole di cartone contenenti 50 bustine.

Bustina a 4 strati (polietilentereftalato (PET)/polietilene/foglio di alluminio/ionomero surlyn) sigillata a calore e pressione. Ogni bustina contiene 2×10^6 IU di apramicina solfato e pesa 3,6 g. Le bustine sono confezionate in scatole di cartone contenenti 50 bustine.

Flacone in polietilene ad alta densità con tappo a vite in polipropilene. Ogni flacone contiene 50×10^6 UI di apramicina solfato e peso di 91 g.

Sacco in carta laminata con fondo termosaldato a pressione. Ogni busta contiene 1.000×10^6 UI di apramicina solfato e peso di 1.812 g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

18. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

19. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

20. DATA DI SCADENZA

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

Dopo l'apertura usare entro 28 giorni.

21. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Da completare a livello nazionale

22. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lotto

(Bustine)

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

<Nome di fantasia> Polvere per uso in acqua da bere/latte per suini, vitelli, polli e conigli

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: *Da completare a livello nazionale*

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione: *Da completare a livello nazionale*

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Nome di fantasia> Polvere per uso in acqua da bere/latte per suini, vitelli, polli e conigli
Apramicina (solfato)

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

1 g contiene 552,000 IU di apramicina (come apramicina solfato)
Polvere granulare di colore da marrone chiaro a medio.

4. INDICAZIONE(I)

Suini (suinetti svezzati):
Trattamento di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* sensibile ad apramicina.

Vitelli preruminanti:
Trattamento di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* e focolai clinici dovuti a *Salmonella enterica* sottospecie *enterica* sierotipo Dublin (*Salmonella* Dublin) sensibile ad apramicina. Il trattamento dovrebbe basarsi su una precedente conferma del sierotipo di *Salmonella* coinvolto o almeno sulla disponibilità di dati epidemiologici che confermino la presenza di questo sierotipo.

Polli:
Trattamento di colibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibile ad apramicina.

Conigli:
Trattamento e metafilassi di enteriti batteriche causate da *Escherichia coli* sensibile ad apramicina.
Stabilire la presenza della malattia nell'allevamento prima di utilizzare del prodotto.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità all'apramicina.
Non usare in vitelli con ruminazione funzionante.
Non usare in animali che soffrono di disturbi renali.

6. REAZIONI AVVERSE

Nessuna nota.

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini (suinetti svezzati), vitelli preruminanti, polli (da carne) e conigli.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Via di somministrazione:

Somministrare in acqua da bere. I sistemi di abbeveraggio devono essere puliti e privi di ruggine per evitare una riduzione di attività.

Nel caso dei vitelli, è possibile somministrare nel latte o in un sostituto del latte.

Posologia:

Suini:

Somministrare 12.500 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 22,5 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 7 giorni consecutivi.

Vitelli:

Somministrare 40.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 72 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

Polli:

Somministrare 80.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 144 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

Conigli:

Somministrare 20.000 IU di apramicina solfato per chilogrammo di peso vivo (che corrispondono a 36 mg di prodotto/kg pv), al giorno per 5 giorni consecutivi.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere la dose corretta, adeguare di conseguenza la concentrazione del medicinale veterinario.

Il peso degli animali deve essere determinato nel modo più accurato possibile per evitare sottodosaggio.

L'acqua medicata deve essere l'unica fonte di abbeveraggio. L'acqua medicata deve essere rinnovata ogni 24 ore. Le soluzioni nel latte e nel sostituto del latte ricostituito devono essere preparate immediatamente prima dell'uso.

Gli animali con patologie cliniche acute o gravi che non possono bere, devono ricevere un adeguato trattamento parenterale.

La quantità di prodotto (mg) da incorporare per litro di acqua o latte deve essere stabilita secondo la seguente formula:

$$\frac{\text{Dose (mg prodotto per kg pv per giorno)} \times \text{Peso vivo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Assunzione giornaliera media di acqua/latte (l/animale)}} = \text{mg prodotto per litro di acqua/latte da bere}$$

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Suini:

Carne e visceri: zero giorni.

Vitelli:

Carne e visceri: 28 giorni.

Polli:

Carne e visceri: zero giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova per consumo umano o destinati alla produzione di uova per consumo umano.

Non usare nelle 4 settimane prima della deposizione.

Conigli:

Carne e visceri: zero giorni.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo SCAD.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo diluizione in acqua/sostituto del latte conformemente alle istruzioni: 24 ore.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: usare immediatamente.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del medicinale veterinario deve basarsi su test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, basare la terapia su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio.

Quando viene fatta una diagnosi di *Salmonella* Dublin nell'allevamento, devono essere prese in considerazione misure di controllo che includano il monitoraggio continuo dello stato della malattia, la vaccinazione, la biosicurezza ed i controlli del movimento. Se disponibili, seguire i programmi di controllo nazionali.

L'uso del medicinale veterinario in deroga alle istruzioni fornite nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti all'apramicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con aminoglicosidi a causa di potenziale resistenza crociata.

Prendere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali quando si utilizza il medicinale veterinario.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità all'apramicina o ad altri aminoglicosidi devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Questo prodotto può causare irritazione o sensibilizzazione dopo contatto con la pelle o con gli occhi o inalazione.

Evitare il contatto con gli occhi, la pelle e le mucose, e l'inalazione di polvere durante la preparazione di acqua/latte medicata/o.

Nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una speciale attrezzatura protettiva composta da guanti, maschera, occhiali e indumenti protettivi.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di contatto con gli occhi, sciacquare la parte interessata con abbondante acqua. In caso di contatto con la pelle, lavare abbondantemente con acqua e sapone. Se l'irritazione persiste, consultare un medico.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Nel caso di comparsa di sintomi come l'eruzione cutanea a seguito di esposizione, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

I sintomi più gravi sono gonfiore del viso, delle labbra e degli occhi o una respirazione difficile e richiedono assistenza medica urgente.

Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Suini:

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita nelle scrofe. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

Vitelli:

Non è previsto l'uso durante la gravidanza e l'allattamento.

Conigli:

La somministrazione orale di apramicina tra il 6° ed il 18° giorno di gravidanza (incluse dosi sub-terapeutiche), hanno dimostrato effetti fetotossici. Non usare durante la gravidanza.

Polli:

Non usare in galline ovaiole e nelle 4 settimane prima della deposizione.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Gli aminoglicosidi possono avere un'influenza negativa sulla funzione renale. La somministrazione di aminoglicosidi ad animali affetti da insufficienza renale o in combinazione con sostanze che a loro volta influenzano la funzionalità renale, può pertanto rappresentare un rischio di intossicazione.

Gli aminoglicosidi possono causare il blocco neuromuscolare. Si raccomanda pertanto di tener conto di tale effetto quando si anestetizzano gli animali trattati.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Suini: la somministrazione in acqua da bere di dosi fino a nove volte quella raccomandata per 28 giorni non ha mostrato alcuna reazione sfavorevole.

Vitelli: la somministrazione di apramicina nel sostituto del latte, ogni giorno per cinque giorni, a dosi fino a 120 mg / kg di peso corporeo non ha dato alcun effetto tossico.

Pollo: nella somministrazione di una singola dose orale di 1000 mg / kg di peso corporeo a polli non vi è stata mortalità. La somministrazione di dosi fino a 5 quella raccomandata per 15 giorni non ha mostrato alcuna reazione spiacevole.

Eventuali intossicazioni possono essere riconosciute dai seguenti sintomi: feci molli, diarrea, vomito (perdita di peso, anoressia e simili), insufficienza renale ed effetti sul sistema nervoso centrale (ridotta attività, perdita di riflessi, convulsioni, ecc.).

Non superare la dose raccomandata.

Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Chiedere al proprio <medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

<GG/MM/AAAA>

Da completare a livello nazionale

15. ALTRE INFORMAZIONI

Natura e composizione del confezionamento primario:

Bustina a 4 strati (polietilentereftalato (PET)/polietilene/foglio di alluminio/ionomero surlyn) sigillata a calore e pressione. Ogni bustina contiene 1×10^6 IU di apramicina solfato e pesa 1,8 g. Le bustine sono confezionate in scatole di cartone contenenti 50 bustine.

Bustina a 4 strati (polietilentereftalato (PET)/polietilene/foglio di alluminio/ionomero surlyn) sigillata a calore e pressione. Ogni bustina contiene 2×10^6 IU di apramicina solfato e pesa 3,6 g. Le bustine sono confezionate in scatole di cartone contenenti 50 bustine.

Flacone in polietilene ad alta densità con tappo a vite in polipropilene. Ogni flacone contiene 50×10^6 UI di apramicina solfato e peso di 91 g.

Sacco in carta laminata con fondo termosaldato a pressione. Ogni busta contiene 1.000×10^6 UI di apramicina solfato e peso di 1.812 g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.