

Allegato I

Lista dei nomi, forme farmaceutiche, dosaggi del medicinale veterinario, specie di destinazione, tempi di attesa, titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati Membri

Stato Membro EU/EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempi di attesa
Belgio	BAYER SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) BELGIO	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	3 giorni. L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano
Bulgaria	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen GERMANIA	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	Polli: 3 giorni Tacchini: 3 giorni
Cipro	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen GERMANIA	Baytril oral solution 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Broiler, riproduttori, e tacchini	3 giorni
Danimarca	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen GERMANY	Baytril Vet. Oral opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Pollame, non ovaiole	3 giorni
Francia	Bayer Sante 220 Avenue De La Recherche 59120 Loos FRANCIA	Baytril 10 % Solution Buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	4 giorni L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano
Germania	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen GERMANIA	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	Polli: 3 giorni L'impiego non è autorizzato in galline produttrici di uova Tacchini: 3 giorni L'impiego non è autorizzato in tacchini produttori di uova

Stato Membro EU/EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempi di attesa
Grecia	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen GERMANIA	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli (broiler, pollastre) e tacchini	3 giorni L'impiego non è autorizzato in galline produttrici di uova destinate al consumo umano
Ungheria	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50. 1123 Budapest UNGHERIA	Baytril 10 % belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	3 giorni L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano
Irlanda	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 IRLANDA	Bayer 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	Gli animali non devono essere macellati, per il consumo umano, durante il trattamento. I polli non devono essere macellati per il consumo umano fino a 3 giorni dall'ultimo trattamento. I tacchini non devono essere macellati per il consumo umano fino a 3 giorni dall'ultimo trattamento
Italia	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIA	Baytril 10% OL soluzione orale	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli (escluse le galline ovaiole), tacchini e conigli	Polli e tacchini: 3 giorni Conigli: 15 giorni Usò non autorizzato in volatili che producono uova destinate al consumo umano.

Stato Membro EU/EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempi di attesa
Italia	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIA	Baytril 10% soluzione orale	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli (escluse le galline ovaiole), tacchini	3 giorni Usò non autorizzato in volatili che producono uova destinate al consumo umano.
Olanda	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht OLANDA	Baytril 10% Orale Oplossing voor kippen kalkoenen	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	Polli: 3 giorni Tacchini: 4 giorni
Portogallo	BAYER PORTUGAL, SA Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide PORTOGALLO	BAYTRIL 10% SOLUÇÃO ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Pollame (polli, tacchini)	Polli: 7 giorni Tacchini: 10 giorni L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano
Romania	BAYER HEALTH CARE AG 51368 Leverkusen GERMANIA	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	Polli, tacchini: 3 giorni L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano
Slovenia	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana SLOVENIA	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Polli e tacchini	Polli: 3 giorni Tacchini: 3 giorni
Svezia	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen GERMANIA	Baytril® vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	pollame	3 giorni L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano

Stato Membro EU/EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Tempi di attesa
Regno Unito	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA REGNO UNITO	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	soluzione orale	Pollame (in particolare broiler, riproduttori e pollastre allevate come ovaiole) e tacchini	Non somministrare a pollastre nei 14 giorni che precedono l'inizio dell'ovodeposizione. Polli: 8 giorni L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano Tacchini: 8 giorni

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per la modifica a riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI Baytril 10% soluzione orale e denominazioni associate (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Baytril 10% soluzione orale e denominazioni associate contengono 100 mg di enrofloxacin per ml di soluzione orale da usare in acqua potabile. Baytril 10% soluzione orale e denominazioni associate sono medicinali veterinari autorizzati per l'uso nelle specie di destinazione polli, tacchini e conigli per il trattamento di infezioni delle vie respiratorie e dell'apparato digerente causate da batteri identificati suscettibili a enrofloxacin.

Il 15 ottobre 2010 il Regno Unito ha inviato una notifica di deferimento ai sensi dell'articolo 34, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche, al CVMP/Agenzia europea per i medicinali per Baytril 10% soluzione orale e denominazioni associate. Il Regno Unito ha deferito la questione a causa di divergenti decisioni nazionali prese da Paesi dell'UE con conseguenti discrepanze nelle informazioni sul prodotto per Baytril 10% soluzione orale e denominazioni associate.

Le principali aree discordanti nei riassunti delle caratteristiche del prodotto esistenti si riferiscono a:

- Specie di destinazione;
- Indicazioni;
- Posologia;
- Tempo di attesa;
- Avvertenze per la sicurezza dell'utilizzatore;
- Periodo di validità.

2. Discussione dei dati disponibili

2.1. Specie di destinazione, indicazioni e posologia

Polli e tacchini

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno confermato che nessuna autorizzazione all'immissione in commercio per il prodotto relativa all'uso in polli o tacchini è stata ritirata, rifiutata, revocata o sospesa in alcuno Stato membro.

Non tutte le indicazioni erano presenti nelle informazioni sul prodotto per tutti gli Stati membri. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno accettato di eliminare le seguenti indicazioni dalle informazioni sul prodotto o a causa dell'insufficienza dei dati di supporto e/o perché le indicazioni non erano in linea con l'uso responsabile sui fluorochinoloni: *Salmonella*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella*, *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Sono stati presentati dati soddisfacenti a supporto dell'uso di enrofloxacin al tasso di dose armonizzato proposto per il trattamento di *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* nei polli; *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Pasteurella multocida* nei tacchini.

Sebbene la maggior parte degli Stati membri avesse un tasso di dose di 10 mg/kg per polli e tacchini, esso oscillava da 2,5 mg/kg di peso corporeo a 10 mg/kg di peso corporeo per una durata da 3 a 10 giorni. Dai dati presentati, tuttavia, non è possibile definire il tasso di dose ottimale per il trattamento di *Escherichia coli* in polli o tacchini. Nei polli, gli studi UE presentati risalgono a circa

25 anni fa, si riferiscono solo a infezioni sperimentali e sono stati condotti quando la concentrazione minima inibitoria (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) di *E. coli* era significativamente più bassa della MIC di *E. coli* odierna. Negli studi in cui è stato possibile calcolare la dose in mg/kg, sebbene una dose di circa 10 mg/kg di peso corporeo si sia rivelata efficace come metafilassi, sembrava che una dose superiore fosse più efficace per il trattamento di *E. coli*. I risultati degli ulteriori studi presentati per i tacchini in genere supportavano il tasso di dose proposto di 10 mg/kg di peso corporeo. Tuttavia, poiché ci sono dati limitati disponibili per il trattamento di *E. coli* in questa specie minore e l'estrapolazione è fatta da dati forniti per i polli, restano ancora alcuni timori. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito una analisi PK/PD di base per enrofloxacin/*E. coli*, che tuttavia supportava in modo equivoco il tasso di dose di 10 mg/kg di peso corporeo e suggeriva anche che una dose più alta poteva essere preferibile.

Non ci sono dati sufficienti né per definire il tasso di dose ottimale per il trattamento né per proporre un tasso di dose alternativo per il pollame e sono necessari nuovi studi. Deve però essere tenuto in considerazione che, poiché *E. coli* da polli è spesso resistente agli antimicrobici di prima linea, i fluorochinoloni sono riconosciuti come antimicrobici per uso veterinario criticamente importanti nel trattamento di setticemia da colibacillosi e malattie respiratorie croniche in questa specie ed è importante conservare questa indicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Pertanto, tenendo anche presente il contesto di questo deferimento ai sensi dell'articolo 34 che è quello di armonizzare i riassunti delle caratteristiche del prodotto, il CVMP ha proposto di armonizzare al tasso di dose più alto di enrofloxacin di 10 mg/kg per 3-5 giorni sia per polli sia per tacchini, il che è anche approvato nella maggior parte degli Stati membri. Nel fare ciò, il CVMP ha riconosciuto che deve essere tenuto a disposizione un trattamento efficace per *E. coli*, ma in futuro dovranno essere generati nuovi dati per ottimizzare il regime di dosaggio per tutti i prodotti contenenti enrofloxacin somministrati per via orale ai polli.

Conigli

I conigli sono stati inclusi come specie di destinazione nelle informazioni sul prodotto solo in Italia. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno confermato che nessuna autorizzazione all'immissione in commercio per il prodotto relativa all'uso nei conigli è stata ritirata, rifiutata, revocata o sospesa in alcuno Stato membro.

Per quanto riguarda le indicazioni per *P. multocida* e *E. coli*, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato test di provocazione e dati minimali sul campo derivati da studi condotti 20 anni fa. I test di provocazione suggerirono che una dose di 10 mg/kg di peso corporeo sarebbe stata più efficace di quella proposta di 5 mg/kg di peso corporeo, soprattutto nel trattare casi acuti. Inoltre, a causa del timore che il sottodosaggio potrebbe stimolare lo sviluppo di resistenza agli antimicrobici, il CVMP ha convenuto di accettare un aumento della dose a 10 mg/kg di peso corporeo per 5 giorni per questa specie per mantenere questa specie minore nelle informazioni sul prodotto. Questo è anche in linea con la dose per questa specie/indicazione stabilita nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per altri prodotti comparabili autorizzati nella UE.

È stato riconosciuto, tuttavia, che i dati a supporto del regime di dose aumentato sono deboli e quindi deve essere imposta una condizione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per richiedere nuovi dati per sostanziare il regime di dosaggio per questa specie.

Poiché solo MIC e dati sul campo minimali relativi a una infezione mista sono forniti per l'indicazione di *Bordetella*, questa indicazione non deve essere inclusa nelle informazioni sul prodotto.

Sicurezza dell'animale di destinazione

I rischi dell'uso di questo prodotto sono stati illustrati in polli e tacchini in due ampi e recenti studi di riferimento. Dosi fino a 100 mg/kg di peso corporeo per 5 giorni o 30 mg/kg di peso corporeo per 3 settimane erano clinicamente ben tollerate nei polli di allevamento. A dosi ≥ 50 mg/kg di peso corporeo/die somministrate per 5 giorni c'erano evidenze istologiche di un effetto negativo sulla cartilagine articolare dei polli di allevamento, ma lesioni alle zampe erano clinicamente evidenti in polli e tacchini a dosi > 100 mg/kg somministrate per ≥ 5 giorni. Gli studi di riferimento giungevano alla conclusione che la somministrazione del tasso di dose proposto era sicura per la durata della dose proposta.

È stata dimostrata la sicurezza dell'uso di Baytril 10% soluzione orale a un tasso di dose di 100 ppm (circa 10 mg/kg) per 6 giorni ripetuto dopo un intervallo di 3 giorni in conigli di 30 giorni, in coniglie in accoppiamento e 15 giorni dopo l'accoppiamento e quando le coniglie erano in allattamento. Inoltre, dati derivati da test di provocazione forniscono evidenze che una dose di 10 mg/kg di peso corporeo per 5 giorni è ben tollerata nei conigli.

Non esiste alcuna evidenza di condrotossicità in polli, tacchini o conigli nelle relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza degli ultimi 10 anni.

Resistenza agli antimicrobici

Sono stati sollevati timori da parte del CVMP in relazione a studi di riferimento che evidenziano l'emergere di ceppi resistenti di *M. synoviae* sia in condizioni sperimentali (Le Carrou et al¹, 2006) sia in polli messi in commercio nei Paesi Bassi (Landman², 2008). È però difficile trovare evidenze di diffusa resistenza nell'Unione europea o di mancanza di efficacia della dose nel trattamento di micoplasmosi.

Secondo gli studi di riferimento presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i tassi di resistenza in *E. coli* da polli e tacchini sono riportati come bassi. Secondo la relazione EFSA/ECDC³ (2012), però, la resistenza a ciprofloxacina in isolati di *E. coli* indicatori presi da polli è descritta come da moderata ad alta a un tasso del 47%, anche se in questa relazione, il tasso di resistenza si basa su valori di cut-off epidemiologici per ceppi non patogeni. Una recente pubblicazione di de Jong et al⁴, 2012, cita dati della *European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals* (EASSA) raccolti in Paesi dell'UE. La resistenza clinica di *E. coli* a ciprofloxacina nei polli era di 1,9% nel 1999-2000 ed è aumentata nel corso del 2002-2003 fino a raggiungere il 5,9% nel 2005-2006. Il documento afferma che gli alti valori nel 2005-2006 erano dovuti a un alto livello di resistenza in Spagna (24%) che non era incluso nel 1999-2000. In questo documento la resistenza clinica è stata valutata secondo i valori di *breakpoint* del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) per ciprofloxacina di ≥ 4 mg/l. Tassi di minore suscettibilità di *E. coli* a ciprofloxacina sulla base di un cut-off epidemiologico di 0,06 mg/l erano di 19,3% nel 1999-2000 e di 33,5% nel 2005-2006.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno condotto un'analisi PK/PD di base per quanto riguarda *E. coli*, ma non sono state prese in considerazione una strategia di dosaggio

¹ Le Carrou et al., 2006. Persistence of *Mycoplasma synoviae* in hens after two enrofloxacin treatments and detection of mutations in the *parC* gene. *Vet. Res.*, 37, 415-154.

² Landman et al., 2008. In vitro antibiotic susceptibility of Dutch *Mycoplasma synoviae* field isolates originating from joint lesions and the respiratory tract of commercial poultry. *Avian Path.*, 37, 415-420.

³ European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2598. Available online at www.efsa.europa.eu/efsajournal

⁴ de Jong A, Stephan B, Silley P.(2012). Fluoroquinolone resistance in *E. coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU. *Journal of Applied Microbiology*, 112: 239-245.

antimutante né la possibilità di selezionare organismi di origine alimentare resistenti significativi per la salute pubblica (*Campylobacter*, *Salmonella*).

Restano alcuni timori per quanto attiene ai regimi di dosaggio per tutte le specie e all'ipotesi che essi siano ottimali in termini di minimizzazione del rischio dello sviluppo di resistenza agli antimicrobici.

Valutazione del rischio ambientale

I rischi per l'ambiente sono stati valutati precedentemente per una dose di 10 mg/kg di peso corporeo per 10 giorni consecutivi nei polli di allevamento. I calcoli nei polli di allevamento producono la più alta esposizione dell'ambiente (PEC_{soil} 887 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Purché questa PEC_{soil} non venga superata, l'esposizione dell'ambiente a enrofloxacin non aumenta e non si prevede che il prodotto rappresenti un rischio per l'ambiente. L'esposizione dell'ambiente derivata dall'uso del prodotto nei polli (PEC_{soil} 887 $\mu\text{g}/\text{kg}$) è maggiore rispetto all'esposizione derivata dal trattamento dei conigli al nuovo regime di dose proposto di 10 mg/kg per 5 giorni (PEC_{soil} 361 $\mu\text{g}/\text{kg}$). In questa situazione, poiché quella dei conigli è una specie minore, la valutazione per i polli di allevamento copre l'uso del prodotto nei conigli e la valutazione del rischio può fermarsi alla fase I.

2.2. Tempi di attesa

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno fornito sufficienti dati sulla degradazione dei residui per consentire di determinare scientificamente il tempo di attesa per i tacchini o i conigli. I dati forniti per dimostrare il tasso di degradazione dei residui nei polli non erano in linea con gli standard correnti, ma erano considerati adeguati ai fini di questa procedura, per fissare un tempo di attesa per la carne di 3 giorni per i polli. Questo studio è stato condotto utilizzando due razze di polli, una con crescita veloce e una con crescita lenta che, assieme, coprono la gamma di polli utilizzati per l'alimentazione in Europa. Il primo punto temporale a cui tutti i residui erano al di sotto dei limiti massimi di residui nella razza a crescita lenta era a 3 giorni dopo il trattamento finale, un giorno dopo quello per la razza a crescita veloce. Questo studio è stato anche considerato adeguato per fissare un tempo di attesa di 3 giorni per i tacchini, per estrapolazione dai dati relativi ai polli. Quindi un tempo di attesa di 3 giorni per la carne può essere adottato per le informazioni sul prodotto armonizzate sia per i polli sia per i tacchini. Questo è in linea con il tempo di attesa che è in vigore nella maggior parte degli Stati membri in cui il prodotto è autorizzato da molti anni.

Non ci sono dati sufficienti disponibili per fissare un tempo di attesa derivato da dati scientifici nei conigli, ma i limitati dati disponibili dimostrano che il primo punto temporale a cui i residui erano al di sotto dei LMR fissati dal CVMP era 2 giorni dopo il trattamento finale. Poiché i dati disponibili non sono conclusivi e il CVMP ha accettato che la dose per questa specie dovesse essere aumentata, con un approccio pragmatico è stato proposto di mantenere l'attuale tempo di attesa di 15 giorni perché questo garantirebbe la sicurezza dei consumatori considerando la rapida degradazione mostrata in pollame e conigli.

Enrofloxacin non ha un limite massimo di residuo per le uova e quindi gli uccelli che depongono uova per il consumo umano non devono essere trattati con Baytril 10% soluzione orale e denominazioni associate.

2.3. Valutazione dei rischi per l'utilizzatore

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito una valutazione dei rischi per l'utilizzatore che, sebbene non completamente conforme alle attuali linee direttrici sulla sicurezza

dell'utilizzatore per prodotti medicinali per uso veterinario (EMA/CVMP/543/03-Rev.1)⁵, copre i principali rischi associati a questo prodotto e può essere utilizzata per determinare le avvertenze per la sicurezza dell'utilizzatore presenti nelle informazioni sul prodotto. I pericoli associati all'uso del prodotto sono reazioni di sviluppo che non diventano evidenti ai bassi livelli di esposizione accidentale ipotizzati.

2.4. Periodo di validità

Il prodotto mostra buona stabilità fisica e chimica per un periodo di conservazione di 48 mesi e i dati supportano il periodo di validità proposto di 48 mesi senza alcuna speciale precauzione per la conservazione.

I dati sulla confezione supportano un periodo di validità di 12 settimane per l'uso e un periodo di validità di 24 ore dopo la diluizione.

3. Valutazione rischi/benefici

Il prodotto ha dimostrato di essere efficace nel trattamento di *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* nei polli; *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Pasteurella multocida* nei tacchini.

Sebbene restino alcuni timori che il regime di dose possa non essere ottimale per il trattamento di *E. coli* e per quanto riguarda la limitazione del rischio di sviluppare resistenza agli antimicrobici, si riconosce che l'enrofloxacin è di importanza cruciale per il trattamento di colibacillosi nel pollame. Pertanto, e tenendo conto dell'ambito di questo deferimento ai sensi dell'articolo 34, l'indicazione può essere mantenuta del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

Per quanto riguarda le indicazioni per *P. multocida* e *E. coli* nei conigli, è stato accettato che con un aumento della dose i benefici-rischi per questa specie minore resterebbero positivi; tuttavia deve essere imposta una condizione alle autorizzazioni all'immissione in commercio per richiedere nuovi dati volti a sostanziare il regime di dosaggio per questa specie.

Il prodotto è ben tollerato dalle specie di destinazione e presenta un basso rischio per gli utilizzatori e per l'ambiente se utilizzato secondo le avvertenze armonizzate incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono stati fissati soddisfacenti tempi di attesa per garantire la sicurezza del consumatore.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto contiene le avvertenze riguardo all'uso prudente di fluorochinoloni negli animali destinati alla produzione alimentare in linea con il documento di riflessione del CVMP del 2006⁶. Limitando l'uso di questo prodotto, queste avvertenze intendono minimizzare il potenziale impatto sulla salute umana e animale derivato da resistenza agli antimicrobici.

Il CVMP ha proposto ulteriori emendamenti alle avvertenze relative alla resistenza nel paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (Precauzioni speciali per l'impiego). Un'avvertenza in relazione ai potenziali effetti di sovradosaggio di fluorochinoloni sulla cartilagine durante la fase della crescita è inclusa nel paragrafo 4.10 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (Sovradosaggio). Le avvertenze per la sicurezza dell'utilizzatore sono presenti nelle informazioni sul prodotto.

⁵ CVMP guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products (EMA/CVMP/543/03-Rev.1) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500077971.pdf

⁶ CVMP Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals – Precautions for use in the SPC regarding prudent use guidance (EMA/CVMP/416168/2006) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf

Il medicinale per uso veterinario è stato formulato in modo appropriato e il periodo di validità armonizzato è appropriato a garantire che la qualità si conservi durante l'uso.

Il rapporto complessivo benefici-rischi per questo prodotto è considerato positivo con le modifiche raccomandate da apportare alle informazioni sul prodotto (vedere Allegato III) e la condizione che interessa le autorizzazioni all'immissione in commercio (vedere Allegato IV).

Motivi per le modifiche a riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Considerato che

- il CVMP ha considerato che l'ambito del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il CVMP ha esaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati presentati;

il CVMP ha raccomandato la modifica alle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Baytril 10% soluzione orale e denominazioni associate (vedere Allegato I).

La condizione delle autorizzazioni all'immissione in commercio è descritta nell'Allegato IV.

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

“Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di “Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale) contiene:

Principio attivo:

Enrofloxacinina 100 mg;

Eccipienti:

Alcol benzilico 14 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da impiegare nell'acqua di bevanda.
Soluzione giallastra limpida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Polli, tacchini e conigli.

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

Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio e di quello digestivo causate dai seguenti batteri sensibili all'enrofloxacinina:

Polli

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Avibacterium paragallinarum,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Tacchini

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Conigli

Per il trattamento delle malattie infettive causate da *Pasteurella multocida* e dell'enterite batterica da infezione con *E. coli*.

L'enrofloxacinina deve essere utilizzata laddove l'esperienza clinica, supportata se possibile da test sul microrganismo causale, indichi l'enrofloxacinina come principio attivo di scelta.

4.3 Controindicazioni

Non utilizzare per la profilassi.

Non utilizzare quando è nota l'insorgenza di resistenza/resistenza crociata ai (fluoro)chinoloni.

Non usare in caso di nota ipersensibilità al principio attivo, ad altri (fluoro)chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna nota.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Durante l'impiego del prodotto devono essere prese in considerazione le direttive ufficiali e locali per gli antimicrobici.

I fluorochinoloni devono essere riservati al trattamento di condizioni cliniche che abbiano scarsamente risposto, o che si preveda rispondano scarsamente, ad altre classi di antimicrobici.

Da quando l'enrofloxacin è stata registrata per la prima volta per l'impiego nel pollame, si è verificata una diffusa riduzione della sensibilità di *E. coli* ai fluorochinoloni, nonché l'emergenza di microrganismi resistenti. Nella UE è stata inoltre segnalata resistenza da parte di *Mycoplasma synoviae*.

Ogniqualevolta possibile, i fluorochinoloni devono essere impiegati solo sulla base di test di sensibilità.

L'uso del prodotto al di fuori delle istruzioni fornite nello SPC può aumentare la prevalenza di batteri resistenti ai fluorochinoloni e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri fluorochinoloni a causa della potenziale resistenza crociata.

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

Le persone con ipersensibilità nota ai (fluoro)chinoloni devono evitare il contatto con questo prodotto.

Evitare il contatto con la cute e gli occhi.

Sciogliere immediatamente con acqua qualsiasi schizzo da cute o occhi.

Dopo l'uso lavarsi le mani e la cute esposta.

Non mangiare, bere o fumare mentre si usa il prodotto.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Nessuna nota.

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

Non usare in galline ovaiole produttrici di uova destinate al consumo umano.

Non somministrare alle pollastre ovaiole da rimonta entro i 14 giorni precedenti l'inizio dell'ovodeposizione.

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

Quando i fluorochinoloni sono stati combinati con antimicrobici batteriostatici, come i macrolidi o le tetracicline e i fenicoli, è stato dimostrato un antagonismo *in vitro*. L'applicazione contemporanea di sostanze contenenti alluminio o magnesio può compromettere l'assorbimento dell'enrofloxacin.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Polli e tacchini

10 mg di enrofloxacin/kg di peso corporeo al giorno per 3–5 giorni consecutivi.

Trattamento per 3–5 giorni consecutivi; per 5 giorni consecutivi nelle infezioni miste e nelle forme croniche progressive. Se entro 2–3 giorni non si ottiene alcun miglioramento clinico, si deve prendere in considerazione una terapia antimicrobica alternativa in base ai test di sensibilità.

Somministrazione con l'acqua di bevanda. Assicurarsi sempre che venga consumata tutta la dose offerta. L'acqua medicata deve essere preparata fresca ogni giorno, subito prima di essere offerta agli animali. L'acqua di bevanda deve essere medicata per tutto il periodo di trattamento e non deve essere disponibile nessun'altra fonte di acqua. Determinare il peso corporeo degli animali il più accuratamente possibile per evitare un sottodosaggio.

Utilizzare solo pre-soluzioni fresche, preparate ogni giorno prima di iniziare il trattamento. I sistemi di pompaggio devono essere controllati costantemente per garantire l'appropriata medicazione. Svuotare il sistema di abbeverata e riempirlo con l'acqua medicata prima di iniziare il trattamento.

Calcolare come segue la quantità giornaliera (ml) di *“Nome del prodotto”* (da completare a livello nazionale) richiesta per il periodo di trattamento:

Numero totale di animali × Peso corporeo medio in kg × 0,1 = Volume totale (ml) al giorno.

“Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale) può essere immesso direttamente nel serbatoio collettore o introdotto mediante una pompa di distribuzione dell'acqua.

Conigli

10 mg/kg di peso corporeo al giorno per 5 giorni consecutivi.

Calcolare come segue la quantità giornaliera (ml) di *“Nome del prodotto”* (da completare a livello nazionale) richiesta per il periodo di trattamento:

Numero totale di conigli × Peso corporeo medio in kg × 0,1 = Volume totale (ml) al giorno.

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

Non è stato osservato alcun sintomo clinico avverso, né nei polli né nei tacchini, trattati rispettivamente con dosi fino a 10 e fino a 6 volte la dose terapeutica.

L'impiego dei fluorochinoloni durante la fase di crescita, insieme a un marcato e prolungato aumento dell'assunzione di acqua di bevanda, e quindi di principio attivo, eventualmente dovuto a temperature elevate, può potenzialmente essere associato a danno della cartilagine articolare.

4.11 Tempo(i) di attesa

Polli: Carne e visceri: 3 giorni.

Tacchini: Carne e visceri: 3 giorni.

Conigli: Carne e visceri: 15 giorni.

Uso non autorizzato in volatili che producono uova destinate al consumo umano.

Non somministrare a pollastre ovaiole da rimonta entro i 14 giorni precedenti l'inizio dell'ovodeposizione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici chinolonici e chinossalinici, fluorochinoloni.
Codice ATCvet: QJ01MA90.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione

Due enzimi essenziali per la replicazione e la trascrizione del DNA, la DNA girasi e la topoisomerasi IV, sono stati identificati come i target molecolari dei fluorochinoloni. Questi enzimi modulano lo stato topologico del DNA mediante reazioni di svolgimento e riavvolgimento. Inizialmente, vengono svolti entrambi i filamenti della doppia elica di DNA. Successivamente, un segmento distante del DNA viene inserito in questa apertura prima che i filamenti vengano riavvolti. L'inibizione mirata è causata dal legame non covalente delle molecole di fluorochinolone a uno stato intermedio di questa sequenza di reazioni, in cui il DNA viene svolto, ma entrambi i filamenti vengono mantenuti legati covalentemente agli enzimi. Le forcelle di replicazione e i complessi di traduzione non sono più in grado di procedere oltre tali complessi enzima-DNA-fluorochinolone e l'inibizione della sintesi di DNA e mRNA innesca una serie di eventi che portano ad una rapida batterioccidia dei patogeni dose-dipendente.

Spettro antibatterico

L'enrofloxacin è attiva nei confronti di molti batteri Gram-negativi, i batteri Gram-positivi e *Mycoplasma* spp.

In vitro è stata dimostrata la sensibilità di ceppi di: (i) specie Gram-negative come *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* e *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* e (ii) *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae*. (Vedere paragrafo 4.5)

Tipi e meccanismi della resistenza

È stato segnalato che la resistenza ai fluorochinoloni trae origine da cinque cause, (i) mutazioni puntiformi nei geni che codificano per la DNA girasi e/o la topoisomerasi IV, che portano ad alterazioni del rispettivo enzima, (ii) alterazioni della permeabilità ai farmaci nei batteri Gram-negativi, (iii) meccanismi di efflusso, (iv) resistenza mediata da plasmidi e (v) proteine protettive della girasi. Tutti i meccanismi portano a una ridotta sensibilità dei batteri ai fluorochinoloni. La resistenza crociata all'interno della classe degli antimicrobici dei fluorochinoloni è comune.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

L'enrofloxacin somministrata al pollame con l'acqua di bevanda viene assorbita rapidamente e molto bene, con una biodisponibilità del 90% circa. Le concentrazioni plasmatiche massime di 2 mg/l vengono raggiunte entro 1,5 ore dopo una singola dose in bolo di 10 mg/kg di peso corporeo, per una disponibilità sistemica totale di 14,4 mg·h/l. L'enrofloxacin viene eliminata dall'organismo con una clearance corporea totale di 10,3 ml/min·kg. Quando somministrata come medicazione continua con l'acqua di bevanda (somministrazione multipla), vengono raggiunte concentrazioni allo steady state di 0,5 mg (tacchini) e 0,8 mg (polli) di enrofloxacin per litro. Un elevato volume di distribuzione medio (5 l/kg) indica la buona penetrazione tissutale dell'enrofloxacin. Le concentrazioni nei tessuti bersaglio, come polmoni, fegato, reni, intestino e tessuto muscolare, superano di gran lunga quelle plasmatiche. Nel pollame, l'enrofloxacin viene scarsamente metabolizzata al suo metabolita attivo ciprofloxacina (5% circa). L'enrofloxacin viene eliminata dall'organismo con un'emivita di 6 ore. Nel pollame, il legame alle proteine è del 25% circa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol benzilico
Idrossido di potassio
Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto 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: 4 anni.
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 12 settimane.
Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione secondo le istruzioni: 24 ore.

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

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) da 100 ml, 500 ml e 1000 ml, con inserto in HDPE e chiusura a vite in polipropilene.

Tanica in HDPE da 5000 ml, con sigillo in alluminio/HDPE e chiusura a vite in HDPE.

I contenitori sono provvisti di un misurino graduato in polipropilene.

È 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

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

{Nome e indirizzo}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

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

Da completare a livello nazionale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale

<Data della prima autorizzazione:> <{GG/MM/AAAA}><{GG mese AAAA}>.

<Data dell'ultimo rinnovo:> <{ GG/MM/AAAA}><{ GG mese AAAA}>.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale

{MM/AAAA}

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 (flacone da 100 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

“Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale)

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

1 ml di *“Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale)* contiene:

Principio attivo:

Enrofloxacin 100 mg

Eccipiente(i):

Alcol benzilico 14 mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da impiegare nell'acqua di bevanda.
Soluzione giallastra limpida.

4. CONFEZIONE

100 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Polli, tacchini e conigli.

6. INDICAZIONE(I)

Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrare con l'acqua di bevanda. Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(i) DI ATTESA

Tempo di attesa:

Polli: Carne e frattaglie: 3 giorni.

Tacchini: Carne e frattaglie: 3 giorni.
Conigli: Carne e frattaglie: 15 giorni.

L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano.
Non somministrare a pollastre ovaiole da rimonta entro i 14 giorni precedenti l'inizio dell'ovodeposizione.

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

Avvertenze per la sicurezza dell'utilizzatore:

- Le persone con ipersensibilità nota ai (fluoro)chinoloni devono evitare il contatto con questo prodotto.
- Evitare il contatto con la cute e gli occhi.
- Sciacquare immediatamente con acqua qualsiasi schizzo da cute o occhi.
- Dopo l'uso lavarsi le mani e la cute esposta.
- Non mangiare, bere o fumare mentre si usa il prodotto.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD: {mese/anno}

Dopo prelievo della prima dose utilizzare il prodotto entro 12 settimane.

Eliminare il prodotto inutilizzato.

L'acqua medicata deve essere preparata giornalmente. Qualsiasi rimanenza di acqua medicata deve essere eliminata dopo 24 ore dalla preparazione.

Registrare sull'etichetta la data del primo prelievo.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Solo per il trattamento di animale. Da vendersi soltanto dietro prescrizione medico veterinaria.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Da completare a livello nazionale.

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

Da completare a livello nazionale.

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto: {numero}

8. TEMPO(i) DI ATTESA

Tempo di attesa:

Polli: Carne e frattaglie: 3 giorni.

Tacchini: Carne e frattaglie: 3 giorni.

Conigli: Carne e frattaglie: 15 giorni.

Uso non autorizzato in volatili che producono uova destinate al consumo umano.

Non somministrare a pollastre ovaiole da rimonta entro i 14 giorni precedenti l'inizio dell'ovodeposizione.

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

Avvertenze per la sicurezza dell'utilizzatore:

- Le persone con ipersensibilità nota ai (fluoro)chinoloni devono evitare il contatto con questo prodotto.
- Evitare il contatto con la cute e gli occhi.
- Sciacquare immediatamente con acqua qualsiasi schizzo da cute o occhi.
- Dopo l'uso lavarsi le mani e la cute esposta.
- Non mangiare, bere o fumare mentre si usa il prodotto.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD: {mese/anno}

Dopo prelievo della prima dose utilizzare il prodotto entro 12 settimane.

Eliminare il prodotto inutilizzato.

L'acqua medicata deve essere preparata giornalmente. Qualsiasi rimanenza di acqua medicata deve essere eliminata dopo 24 ore dalla preparazione.

Registrare sull'etichetta la data del primo prelievo.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Solo per il trattamento di animale. Da vendersi soltanto dietro prescrizione medico veterinaria.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Da completare a livello nazionale.

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

Da completare a livello nazionale.

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto: {numero}

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PER:

*“Nome del prodotto”
(da completare a livello nazionale).*

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

Da completare a livello nazionale.

<Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio <e produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione>:

<Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:>

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

“Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale)

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

Un ml di *“Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale)* contiene:

Principio attivo:

Enrofloxacin 100 mg;

Eccipiente(i):

Alcol benzilico 14 mg.

4. INDICAZIONE(I)

Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio e di quello digestivo causate dai seguenti batteri sensibili all'enrofloxacin:

Polli con infezioni da

*Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Avibacterium paragallinarum,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli;*

Tacchini con infezioni da

*Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.*

Conigli

Per il trattamento delle malattie infettive causate da *Pasteurella multocida* e dell'enterite batterica da infezione con *E. coli*.

L'enrofloxacin deve essere utilizzata laddove l'esperienza clinica, supportata se possibile da test sul microrganismo causale, indichi l'enrofloxacin come principio attivo di scelta.

5. CONTROINDICAZIONI

Non utilizzare per la profilassi.

Non utilizzare quando è nota l'insorgenza di resistenza/resistenza crociata ai (fluoro)chinoloni.

Non usare in caso di nota ipersensibilità al principio attivo, ad altri (fluoro)chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

6. REAZIONI AVVERSE

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Polli, tacchini e conigli.

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

Polli e tacchini

10 mg enrofloxacin/kg di peso corporeo al giorno per 3–5 giorni consecutivi.

Trattamento per 3–5 giorni consecutivi; per 5 giorni consecutivi nelle infezioni miste e nelle forme croniche progressive. Se entro 2–3 giorni non si ottiene alcun miglioramento clinico, si deve prendere in considerazione una terapia antimicrobica alternativa in base ai test di sensibilità.

Somministrazione con l'acqua di bevanda. Assicurarsi sempre che venga consumata tutta la dose offerta. L'acqua medicata deve essere preparata fresca ogni giorno, subito prima di essere offerta agli animali. L'acqua di bevanda deve essere medicata per tutto il periodo di trattamento e non deve essere disponibile nessun'altra fonte di acqua. Determinare il peso corporeo degli animali il più accuratamente possibile per evitare un sottodosaggio.

Utilizzare solo pre-soluzioni fresche, preparate ogni giorno prima di iniziare il trattamento. I sistemi di pompaggio devono essere controllati costantemente per garantire l'appropriata medicazione. Svuotare il sistema di abbeverata e riempirlo con l'acqua medicata prima di iniziare il trattamento.

Calcolare come segue la quantità giornaliera di acqua (ml) di "Nome del prodotto" (da completare a livello nazionale) richiesta per il periodo di trattamento:

Numero totale di animali × Peso corporeo medio in kg × 0,1 = Volume totale (ml) al giorno.

"Nome del prodotto" (da completare a livello nazionale) può essere immesso direttamente nel serbatoio collettore o introdotto mediante una pompa di distribuzione dell'acqua.

Conigli

10 mg/kg di peso corporeo al giorno per 5 giorni consecutivi.

Calcolare come segue la quantità giornaliera di acqua (ml) di “Nome del prodotto” (da completare a livello nazionale) richiesta per il periodo di trattamento:

Numero totale di conigli × Peso corporeo medio in kg × 0,1 = Volume totale (ml) al giorno.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per polli e tacchini, fare riferimento al paragrafo 8.

10. TEMPO(i) DI ATTESA

Polli: Carne e frattaglie: 3 giorni.

Tacchini: Carne e frattaglie: 3 giorni.

Conigli: Carne e frattaglie: 15 giorni.

L'impiego non è autorizzato negli animali produttori di uova destinate al consumo umano.

Non somministrare a pollastre ovaiole da rimonta entro i 14 giorni precedenti l'inizio dell'ovodeposizione.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 12 settimane.

Registrare sull'etichetta la data del primo prelievo.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Quando si impiega il prodotto devono essere prese in considerazione le direttive ufficiali e locali per gli antimicrobici.

I fluorochinoloni devono essere riservati al trattamento di condizioni cliniche che abbiano scarsamente risposto, o che si preveda rispondano scarsamente, ad altre classi di antimicrobici.

Da quando l'enrofloxacin è stata registrata per la prima volta per l'impiego nel pollame, si è verificata una diffusa riduzione della sensibilità di *E. coli* ai fluorochinoloni, nonché l'emergenza di microrganismi resistenti. Nella UE è stata inoltre segnalata resistenza da parte di *Mycoplasma synoviae*.

Ogniqualevolta possibile, i fluorochinoloni devono essere impiegati solo sulla base di test di sensibilità.

L'uso del prodotto al di fuori delle istruzioni fornite può aumentare la prevalenza di batteri resistenti ai fluorochinoloni e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri fluorochinoloni a causa della potenziale resistenza crociata.

L'impiego dei fluorochinoloni durante la fase di crescita, insieme a un marcato e prolungato aumento dell'assunzione di acqua di bevanda, e quindi di principio attivo, eventualmente dovuto a temperature elevate, può potenzialmente essere associato a danno della cartilagine articolare.

Non è stato osservato alcun sintomo clinico avverso, né nei polli né nei tacchini, trattati rispettivamente con dosi fino a 10 e fino a 6 volte la dose terapeutica.

Quando i fluorochinoloni sono stati combinati con antimicrobici batteriostatici, come i macrolidi o le tetracicline e i fenicoli, è stato dimostrato un antagonismo *in vitro*. L'applicazione contemporanea di sostanze contenenti alluminio o magnesio può compromettere l'assorbimento dell'enrofloxacin.

Avvertenze per la sicurezza dell'utilizzatore:

- Le persone con ipersensibilità nota ai (fluoro)chinoloni devono evitare il contatto con questo prodotto.
- Evitare il contatto con la cute e gli occhi.
- Sciacquare immediatamente con acqua qualsiasi schizzo da cute o occhi.
- Dopo l'uso lavarsi le mani e la cute esposta.
- Non mangiare, bere o fumare mentre si usa il prodotto.

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

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da completare a livello nazionale.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Flaconi da 100, 500, 1.000 o tanica da 5.000 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Allegato IV

Condizione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti devono assicurare che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio soddisfino la seguente condizione:

- I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono sostanziare il regime di dosaggio nei conigli tenendo conto di distribuzione MIC attuale per i patogeni di destinazione, variabilità farmacocinetica risultante dalla somministrazione di enrofloxacin attraverso l'acqua potabile a gruppi di conigli sotto condizioni di campo e con l'obiettivo di assicurare un trattamento efficace sostenibile.
- Devono essere forniti studi sulla degradazione per qualunque nuovo regime di dosaggio proposto. Un regime di dosaggio più breve o inferiore rispetto all'attuale 10 mg/kg per 5 giorni deve essere sostanziato da nuovi dati clinici.

I risultati di questi studi devono essere presentati alle autorità competenti per la valutazione non oltre 18 mesi dopo la decisione della Commissione su questa procedura di deferimento.