

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens do medicamento veterinário, espécies-alvo, intervalo de segurança, titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados Membros

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Intervalos de segurança
Bélgica	BAYER SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) BÉLGICA	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	3 dias Não é autorizada a administração a galinhas produtoras de ovos para consumo humano
Bulgária	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen ALEMANHA	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	Galinhas: 3 dias Perus: 3 dias
Chipre	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen ALEMANHA	Baytril oral solution 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Frangos de carne, reprodutoras, e perus	3 dias
Dinamarca	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen ALEMANHA	Baytril Vet. Oral opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Aves, não poedeiras	3 dias
França	Bayer Sante 220 Avenue De La Recherche 59120 Loos FRANÇA	Baytril 10 % Solution Buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	4 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano
Alemanha	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen ALEMANHA	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	Galinhas: 3 dias Não é autorizada a administração a galinhas produtoras de ovos para consumo humano Perus: 3 dias Não é autorizada a administração em bandos de perus produtores de ovos para consumo humano

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Intervalos de segurança
Grécia	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen ALEMANHA	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas (frangos de carne, frangas) e perus	3 dias Não administrar a aves produtoras de ovos para consumo humano
Hungria	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50. 1123 Budapest HUNGRIA	Baytril 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	3 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano
Irlanda	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 IRLANDA	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	As aves não devem ser abatidas para consumo humano durante o tratamento. As galinhas não devem ser abatidas para consumo humano até 3 dias após o último tratamento. Os perus não devem ser abatidos para consumo humano até 3 dias após o último tratamento
Itália	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITÁLIA	Baytril 10% OL Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas (excluindo galinhas poedeiras), perus e coelhos	Galinha e peru: 3 dias Coelho: 15 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano
Itália	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITÁLIA	Baytril 10% Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas (excluindo galinhas poedeiras) e perus	3 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano
Holanda	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht HOLANDA	Baytril 10% Orale Oplossing voor kippen kalkoenen	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	Galinhas: 3 dias Perus: 4 dias

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Intervalos de segurança
Portugal	BAYER PORTUGAL, SA Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide PORTUGAL	BAYTRIL 10% SOLUÇÃO ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Aves (galinhas e perus)	Galinhas: 7 dias Perus: 10 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano
Roménia	BAYER HEALTH CARE AG 51368 Leverkusen ALEMANHA	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	Galinhas, perus: 3 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano
Eslovénia	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana ESLOVÉNIA	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Galinhas e perus	Galinhas: 3 dias Perus: 3 dias
Suécia	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen ALEMANHA	Baytril® vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Aves	3 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano
Reino Unido	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA REINO UNIDO	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	solução oral	Aves (especificamente frangos de carne, galinhas de carne reprodutoras e frangas destinadas à produção de ovos) e perus	Não administrar a aves poedeiras de reposição no prazo de 14 dias antes do início do período de postura. Galinhas: 8 dias Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano Perus: 8 dias

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica do Baytril 10 % solução oral e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

O Baytril 10 % solução oral e nomes associados contêm 100 mg de enrofloxacinina por ml de solução oral para utilização na água de beber. O Baytril 10 % solução oral e nomes associados são medicamentos veterinários autorizados para utilização nas espécies-alvo galinhas, perus e coelhos para o tratamento das infeções do trato respiratório e do trato digestivo causadas por bactérias identificadas suscetíveis à enrofloxacinina.

Em 15 de outubro de 2010, o Reino Unido enviou uma notificação de consulta nos termos do n.º 1 do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, ao CVMP/Agência Europeia de Medicamentos para Baytril 10% solução oral e nomes associados. O Reino Unido remeteu a questão devido às decisões nacionais divergentes tomadas por países da UE, que resultaram em discrepâncias na Informação do Medicamento relativamente a Baytril 10 % solução oral e nomes associados.

As principais secções dos RCM existentes onde se verificavam divergências eram:

- espécies-alvo,
- indicações,
- posologia,
- intervalo de segurança,
- advertências de segurança para o utilizador,
- prazo de validade.

2. Discussão dos dados disponíveis

2.1. *Espécies-alvo, indicações e posologia*

Galinhas e perus

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado confirmaram que nenhuma Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento relativa à utilização em galinhas ou perus foi retirada, recusada, revogada ou suspensa em qualquer Estado-Membro.

Nem todas as indicações estavam incluídas na Informação do Medicamento de todos os Estados-Membros. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado aceitaram eliminar as seguintes indicações da Informação do Medicamento, devido à escassez dos dados de suporte e/ou porque as indicações não eram consistentes com uma utilização responsável das fluoroquinolonas: *Salmonella*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella*, *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Foram apresentados dados satisfatórios que suportam a utilização da enrofloxacinina na taxa de dose harmonizada proposta para o tratamento da *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* nas galinhas; *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Pasteurella multocida* nos perus.

Apesar de a maioria dos Estados-Membros ter uma taxa de dose de 10 mg/kg para as galinhas e para os perus, esta variava entre 2,5 mg/kg de peso corporal e 10 mg/kg de peso corporal para uma

duração de 3 a 10 dias. Contudo, com base nos dados apresentados, não é possível determinar a taxa de dose ideal para o tratamento da *Escherichia coli* em galinhas ou perus. Nas galinhas, os estudos da UE apresentados têm cerca de 25 anos, abordam apenas infecções experimentais e foram realizados quando a concentração inibitória mínima (CIM) da *E. coli* era significativamente inferior à atual CIM da *E. coli*. Nos estudos em que foi possível calcular a dose em mg/kg, apesar de uma dose de cerca de 10 mg/kg de peso corporal ser eficaz como metafilaxia, uma dose mais alta era aparentemente mais eficaz para o tratamento da *E. coli*. De um modo geral, os resultados dos estudos adicionais apresentados para os perus suportaram a taxa de dose proposta de 10 mg/kg de peso corporal. Contudo, como os dados disponíveis para o tratamento da *E. coli* nesta espécie menor são limitados e a extrapolação é feita a partir dos dados fornecidos relativamente às galinhas, subsistem algumas preocupações. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado forneceram uma análise farmacocinética/farmacodinâmica básica relativamente à enrofloxacina/*E. coli*, mas esta suportou de forma equívoca a taxa de dose de 10 mg/kg de peso corporal, sugerindo também ser eventualmente preferível uma dose mais alta.

Não existem dados suficientes para determinar a taxa de dose ideal para tratamento ou para propor uma taxa de dose alternativa para aves de capoeira e, por conseguinte, são necessários novos estudos. Contudo, é necessário ter em conta que, uma vez que as *E. coli* das aves de capoeira são, muitas vezes, resistentes aos antimicrobianos de primeira linha, as fluoroquinolonas são reconhecidas como antimicrobianos criticamente importantes a nível veterinário no tratamento da colibacilose, septicemia e doença respiratória crónica nesta espécie, sendo importante manter esta indicação no RCM. Por conseguinte, e considerando o contexto da consulta nos termos do artigo 34.º destinada a harmonizar os RCM, o CVMP propôs harmonizar segundo a taxa de dose mais alta de enrofloxacina de 10 mg/kg durante 3 a 5 dias, tanto nas galinhas como nos perus, que é também a taxa de dose aprovada na maioria dos Estados-Membros. Ao proceder desta forma, o CVMP reconhece a necessidade de manter disponível um tratamento eficaz para a *E. coli*. Contudo, no futuro, terão de ser gerados novos dados para otimizar o regime posológico relativamente a todos os medicamentos de enrofloxacina administrados por via oral a aves de capoeira.

Coelhos

Os coelhos foram incluídos como espécie-alvo na Informação do Medicamento apenas em Itália. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado confirmaram que nenhuma Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento relativa à utilização em coelhos foi retirada, recusada, revogada ou suspensa em qualquer Estado-Membro.

Relativamente às indicações para a *P. multocida* e *E. coli*, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado apresentaram estudos de provocação e dados mínimos de campo decorrentes de estudos realizados há 20 anos. Os estudos de provocação sugeriam que uma dose de 10 mg/kg de peso corporal seria mais eficaz do que a dose proposta de 5 mg/kg de peso corporal, sobretudo no tratamento dos casos agudos. Além disso, devido à preocupação de que a subdosagem pudesse estimular o desenvolvimento da resistência antimicrobiana, o CVMP decidiu aceitar um aumento da dose para 10 mg/kg de peso corporal durante 5 dias para esta espécie, com o propósito de manter esta espécie menor na Informação do Medicamento. Esta dose é igualmente consistente com a dose para esta espécie/indicação incluída nos RCM de outros medicamentos comparáveis autorizados na UE.

Contudo, reconheceu-se que os dados que suportam o regime posológico aumentado são insuficientes, sendo, por conseguinte, necessário aplicar às Autorizações de Introdução no Mercado a exigência da apresentação de novos dados para fundamentar o regime posológico para esta espécie.

Dado que são fornecidos para a indicação de *Bordetella* apenas a CIM e os dados mínimos de campos relativos a uma infeção mista, esta indicação não deve ser incluída na Informação do Medicamento.

Segurança do animal-alvo

Os riscos de utilização deste medicamento foram ilustrados em galinhas e perus por meio de duas referências abrangentes e recentes. Doses até 100 mg/kg de peso corporal durante 5 dias ou 30 mg/kg de peso corporal durante 3 semanas foram bem toleradas, em termos clínicos, em frangos. Em doses ≥ 50 mg/kg de peso corporal/dia administradas durante 5 dias, obtiveram-se evidências histológicas de um efeito prejudicial na cartilagem articular em frangos, embora as lesões nas patas só tenham sido clinicamente observáveis em galinhas e perus com doses > 100 mg/kg administradas durante ≥ 5 dias. As referências concluíram que a administração da taxa de dose proposta era segura tendo em conta a duração proposta da dose.

Demonstrou-se que Baytril 10 % solução oral numa taxa de dose de 100 ppm (aproximadamente 10 mg/kg) durante 6 dias e com repetição após um intervalo de 3 dias garante uma segurança de utilização em coelhos com 30 dias de idade, em coelhas em acasalamento e 15 dias após o acasalamento e quando as coelhas estão em período de lactação. Além disso, os dados dos estudos de provocação fornecem evidências de que uma dose de 10 mg/kg de peso corporal durante 5 dias será bem tolerada nos coelhos.

Não existem evidências de condrotoxicidade em galinhas, perus ou coelhos decorrentes dos Relatórios Periódicos de Segurança dos últimos 10 anos.

Resistência antimicrobiana

O CVMP levantou preocupações relativamente a referências que evidenciam a emergência de estirpes resistentes de *M. synoviae* tanto em condições experimentais (Le Carrou et al¹, 2006) como a partir das aves de capoeira comerciais nos Países Baixos (Landman², 2008). Contudo, mostra-se difícil encontrar evidências de resistência disseminada na União Europeia ou ausência de eficácia da dose no tratamento da micoplasmose.

De acordo com as referências apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, as taxas de resistência da *E. coli* em galinhas e perus são notificadas como baixas. Contudo, de acordo com o relatório EFSA/ECDC³ (2012), a resistência à ciprofloxacina em isolados indicadores de *E. coli* obtidos em galinhas é descrita como moderada a alta, numa taxa de 47 %, embora neste relatório a taxa de resistência se baseie em valores epidemiológicos de *cut-off* relativamente às estirpes não patogénicas. Um artigo recente da autoria de de Jong et al⁴, 2012, cita dados da EASSA (*European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals*) recolhidos em países da UE. A resistência clínica da *E. coli* em galinhas à ciprofloxacina foi de 1,9 % em 1999-2000, tendo aumentado, ao longo de 2002-2003, para 5,9 % em 2005-2006. O artigo afirma que os valores altos relativos a 2005-2006 se deveram ao elevado nível de resistência em Espanha (24 %), o qual não foi incluído em 1999-2000. Neste artigo, a resistência clínica foi avaliada com base no limite do CLSI (*Clinical Laboratory and Standards Institute*) para a ciprofloxacina ≥ 4 mg/l. As taxas de diminuição da suscetibilidade da *E. coli* à ciprofloxacina baseadas num *cut-off* epidemiológico de 0,06 mg/l corresponderam a 19,3 % em 1999-2000 e a 33,5 % em 2005-2006.

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado realizaram uma análise farmacocinética/farmacodinâmica básica relativamente à *E. coli*, mas não foi tida em consideração uma

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 Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças; 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. Disponível *online* em 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.

estratégia posológica antimutação ou ao potencial de seleção de organismos resistentes transmitidos pelos alimentos com significado para a saúde pública (*Campylobacter*, *Salmonella*).

Mantêm-se algumas preocupações relacionadas com os regimes posológicos para todas as espécies e sobre se estes são ideais em termos de minimização dos riscos para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana.

Avaliação de Riscos Ambientais

Os riscos para o ambiente foram previamente avaliados para uma dose de 10 mg/kg de peso corporal durante 10 dias consecutivos em frangos. Os cálculos em frangos geram a exposição mais alta em termos ambientais (PEC_{solo} 887 µg/kg). Desde que esta PEC_{solo} não seja excedida, a exposição do ambiente à enrofloxacina não sofrerá qualquer aumento e não se prevê que o medicamento represente um risco para o ambiente. A exposição do ambiente decorrente da utilização do medicamento em galinhas (PEC_{solo} 887 µg/kg) é superior à exposição decorrente do tratamento de coelhos com a nova taxa de dose proposta de 10 mg/kg durante 5 dias (PEC_{solo} 361 µg/kg). Nesta situação, considerando que o coelho é uma espécie menor, a avaliação dos frangos cobre a utilização do medicamento em coelhos e a avaliação dos riscos pode ser suspensa na Fase I.

2.2. Intervalos de segurança

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado não forneceram dados suficientes relativos à depleção de resíduos que permitam estabelecer um intervalo de segurança cientificamente determinado, tanto para os perus como para os coelhos. Os dados fornecidos para demonstrar a taxa de depleção de resíduos em galinhas também não respeitaram as normas atuais, mas foram considerados adequados, para efeitos deste procedimento, para estabelecer um intervalo de segurança para a carne de 3 dias no caso das galinhas. Este estudo foi realizado com duas raças de galinhas, uma de crescimento rápido e outra de crescimento mais lento que, juntas, abrangem todas as galinhas utilizadas para alimentação na Europa. O primeiro ponto temporal no qual todos os resíduos foram inferiores aos respetivos limites máximos de resíduos nas aves de crescimento mais lento correspondeu a 3 dias após o tratamento final, um dia depois das aves de crescimento mais rápido. Este estudo foi também considerado adequado para utilização para o estabelecimento de um intervalo de segurança de 3 dias para os perus, por extrapolação a partir dos dados relativos às galinhas. Por conseguinte, pode ser adotado um intervalo de segurança de 3 dias para a carne na Informação do Medicamento harmonizada, relativamente tanto às galinhas como aos perus. Este intervalo é consistente com o intervalo de segurança que tem estado em vigor na maioria dos Estados-Membros, onde o medicamento se encontra autorizado há muitos anos.

Não existem dados suficientes disponíveis para estabelecer um intervalo de segurança com base científica no que respeita aos coelhos, mas os dados limitados disponíveis mostram que o primeiro ponto temporal no qual todos os resíduos se situavam abaixo dos LMR definidos pelo CVMP correspondia a 2 dias após o tratamento final. Na medida em que os dados disponíveis eram inconclusivos, e também porque o CVMP concordou que a dose para esta espécie deveria ser aumentada, no âmbito de uma abordagem pragmática, propõe-se manter o intervalo de segurança atual de 15 dias, dado que este garantirá a segurança do consumidor, tendo em conta a rápida depleção demonstrada em aves de capoeira e coelhos.

A enrofloxacina não apresenta um limite máximo de resíduos relativamente aos ovos e, por conseguinte, as aves poedeiras produtoras de ovos destinados a consumo humano não podem ser tratadas com Baytril 10 % solução oral e nomes associados.

2.3. Avaliação dos riscos para o utilizador

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado forneceram uma avaliação dos riscos para o utilizador que, apesar de não estar totalmente em conformidade com a norma orientadora atual relativa à segurança para o utilizador dos medicamentos para uso veterinário (EMA/CVMP/543/03-Rev.1)⁵, abrange os principais riscos associados a este medicamento e pode ser utilizada para determinar as advertências de segurança para o utilizador a incluir na Informação do Medicamento. Os perigos associados à utilização do medicamento são reações de desenvolvimento que não se tornarão visíveis com os níveis baixos de exposição acidental aceites.

2.4. Prazo de validade

O medicamento apresenta uma boa estabilidade física e química durante um período de armazenamento de 48 meses e os dados suportam o prazo de validade proposto de 48 meses sem quaisquer precauções de armazenamento especiais.

O conjunto de dados suporta um prazo de validade durante a utilização de 12 semanas e um prazo de validade durante a utilização após a diluição de 24 horas.

3. Avaliação risco-benefício

Demonstrou-se que o medicamento é eficaz no tratamento da *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* em galinhas; *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Pasteurella multocida* em perus.

Apesar de se manter alguma preocupação quanto à possibilidade de o regime posológico não ser ideal para o tratamento da *E. coli*, e no que respeita à limitação do risco de desenvolvimento da resistência antimicrobiana, reconhece-se que a enrofloxacin é criticamente importante para o tratamento da colibacilose em aves de capoeira. Por conseguinte, e tendo em conta o âmbito desta consulta nos termos do artigo 34.º, a indicação pode ser mantida no RCM harmonizado.

Relativamente às indicações de *P. multocida* e *E. coli* em coelhos, foi acordado que, com um aumento da dose, a relação risco-benefício nesta espécie menor se manteria positiva. Contudo, deveria ser imposta uma condição às Autorizações de Introdução no Mercado, exigindo a apresentação de novos dados para fundamentar o regime posológico para esta espécie.

O medicamento é bem tolerado pelas espécies-alvo e apresenta um risco baixo para os utilizadores e o ambiente quando utilizado em conformidade com as advertências harmonizadas incluídas no RCM. Foram estabelecidos intervalos de segurança satisfatórios que garantem a segurança do consumidor.

O RCM proposto inclui as advertências relacionadas com uma utilização prudente das fluoroquinolonas em animais destinados à produção de alimentos, em conformidade com o documento de reflexão do CVMP datado de 2006⁶. Ao limitarem a utilização do medicamento, estas advertências têm o propósito de minimizar o potencial impacto na saúde humana e animal derivado da resistência antimicrobiana.

O CVMP propôs alterações adicionais às advertências relativas à resistência na secção 4.5 do RCM (Precauções especiais de utilização). É incluída na secção 4.10 do RCM (Sobredosagem) uma advertência relacionada com os potenciais efeitos da sobredosagem das fluoroquinolonas na cartilagem

⁵ Norma orientadora do CVMP relativa à segurança do utilizador de medicamentos para uso veterinário (EMA/CVMP/543/03-Rev.1) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500077971.pdf

⁶ Documento de reflexão do CVMP sobre a utilização de fluoroquinolonas em animais destinados à produção de alimentos - precauções de utilização a constar no RCM relativas a orientações sobre utilização prudente (EMA/CVMP/416168/2006) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf

durante a fase de crescimento. São incluídas na Informação do Medicamento advertências de segurança para o utilizador.

O medicamento veterinário foi adequadamente formulado e o prazo de validade harmonizado é adequado para garantir que a qualidade é mantida durante a utilização.

A relação risco-benefício global relativa a este medicamento é considerada positiva, sujeita às alterações recomendadas relativamente à Informação do Medicamento (ver anexo III) e sujeita à condição que afeta as Autorizações de Introdução no Mercado (ver anexo IV).

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- o CVMP considerou que o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o CVMP reviu o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado e teve em conta todos os dados globais submetidos,

O CVMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Baytril 10 % solução oral e nomes associados (ver Anexo I).

A condição das Autorizações de Introdução no Mercado é descrita no Anexo IV.

Anexo III

Resumo das características do medicamento, Rotulagem e Folheto informativo

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

“Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de “Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente) contém:

Substância ativa:

Enrofloxacina 100 mg;

Excipientes:

Álcool benzílico 14 mg.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para administração na água de bebida.

Solução límpida amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies-alvo

Galinhas, perus e coelhos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infeções do trato respiratório e do trato digestivo causadas pelas seguintes bactérias sensíveis à enrofloxacina:

Galinhas

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

Perus

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

Coelhos

Para o tratamento de doenças infecciosas devido a *Pasteurella multocida* e enterite bacteriana devido a infeção por *E. coli*.

A enrofloxacina deve ser administrada caso a experiência clínica, sustentada sempre que possível por testes de sensibilidade ao microrganismo causal, indique a enrofloxacina como substância ativa de escolha.

4.3 Contraindicações

Não administrar como profilaxia.

Não administrar em casos de resistência / resistência cruzada conhecida às (fluoro)quinolonas.

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa, outras (fluoro)quinolonas ou a algum dos excipientes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Desconhecidas.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Devem ser tomadas em consideração as políticas antimicrobianas oficiais e locais aquando da administração deste medicamento veterinário.

É prudente reservar as fluoroquinolonas para o tratamento de situações clínicas que tenham tido, ou se espere que venham a ter fraca resposta, a outras classes de antimicrobianos.

Desde que a enrofloxacinina foi inicialmente autorizada para administração em aves, houve uma redução geral na sensibilidade da *E. coli* às fluoroquinolonas e emergência de organismos resistentes.

A resistência também foi reportada no *Mycoplasma synoviae* na UE.

Sempre que possível, a administração de fluoroquinolonas deve ser baseada em testes de sensibilidade.

A administração deste medicamento veterinário fora das indicações do RCM pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana às fluoroquinolonas e diminuir a eficácia do tratamento com outras fluoroquinolonas devido ao potencial de resistência cruzada.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida às (fluoro)quinolonas devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto com os olhos e a pele.

Em caso de contacto acidental com a pele ou com os olhos, lavar imediatamente com água.

Lavar as mãos e a pele exposta após utilizar.

Durante a administração deste medicamento veterinário, não comer, beber ou fumar.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Desconhecidas.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano.

Não administrar a aves poedeiras de reposição no prazo de 14 dias antes do início do período de postura.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi demonstrado um antagonismo *in vitro* aquando da associação de fluoroquinolonas com agentes antimicrobianos bacteriostáticos, tais como macrólidos ou tetraciclina e fenicóis. A administração simultânea de substâncias contendo alumínio ou magnésio pode afetar a absorção da enrofloxacinina.

4.9 Posologia e via de administração

Galinhas e perus

10 mg de enrofloxacin/kg de peso corporal por dia durante 3–5 dias consecutivos.

Tratamento durante 3–5 dias consecutivos; durante 5 dias consecutivos em infecções mistas e formas crônicas progressivas. Caso não se verificarem melhorias clínicas em 2-3 dias, deve ser considerada uma terapêutica antimicrobiana alternativa com base em testes de sensibilidade.

Administração via água de bebida. Certificar sempre que a totalidade da dose foi consumida. A água de bebida medicada deverá ser preparada de fresco diariamente, imediatamente antes de ser fornecida aos animais. A água de bebida deve ser medicada durante o período de tratamento e não deve existir qualquer outra fonte de água disponível. Determinar o peso corporal das aves com a maior exatidão possível, de forma a evitar subdosagem.

Só devem ser utilizadas pré-soluções preparadas de fresco diariamente antes do início do tratamento. Os sistemas de bombeamento devem ser verificados constantemente, de modo a garantir a medicação adequada. O sistema de água deve ser esvaziado e enchido com água medicada antes do início do tratamento.

Calcular a quantidade diária (ml) de “*Nome do medicamento veterinário*” (a ser completado nacionalmente) necessária durante o período de tratamento do seguinte modo:

Número total de aves x Peso corporal médio em kg x 0,1 = Volume total (ml) por dia.

“*Nome do medicamento veterinário*” (a ser completado nacionalmente) pode ser colocado diretamente no reservatório ou introduzido através de uma bomba doseadora de água.

Coelhos

10 mg/kg de peso corporal por dia durante 5 dias consecutivos.

Calcular a quantidade diária (ml) de “*Nome do medicamento veterinário*” (a ser completado nacionalmente) necessária durante o período de tratamento do seguinte modo:

Número total de coelhos x Peso corporal médio em kg x 0,1 = Volume total (ml) por dia.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Não foram observados sintomas clínicos adversos em galinhas e perus tratados respetivamente com doses até 10 vezes e 6 vezes superiores à dose terapêutica.

A administração de fluoroquinolonas durante a fase de crescimento em associação com um aumento acentuado e prolongado da ingestão de água de bebida e, conseqüentemente, da substância ativa, possivelmente devido a temperaturas elevadas, pode ser associada potencialmente a lesões da cartilagem articular.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Galinhas: Carne e vísceras: 3 dias.

Perus: Carne e vísceras: 3 dias.

Coelhos: Carne e vísceras: 15 dias.

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano.

Não administrar a aves poedeiras de reposição no prazo de 14 dias antes do início do período de postura.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos quinolonas e quinoxalinas, fluoroquinolonas.
Código ATCvet: QJ01MA90.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Duas enzimas essenciais na replicação e transcrição do ADN, ADN girase e topoisomerase IV, foram identificadas como os alvos moleculares das fluoroquinolonas. Estas enzimas controlam a topologia do ADN através de reações de clivagem e recombinação. Inicialmente, ambas as cadeias de ADN em dupla hélice são clivadas. Posteriormente, um segmento distante de ADN passa por este intervalo antes das cadeias voltarem a ser recombinadas. A inibição do alvo é causada pela ligação não-covalente das moléculas de fluoroquinolona a um estado intermédio nesta sequência de reações, em que o ADN é clivado, mas ambas as cadeias permanecem ligadas de modo covalente às enzimas. As forquilha de replicação e os complexos translacionais não podem avançar para além dos complexos enzima-ADN-fluoroquinolona e a inibição da síntese de ADN e mRNA desencadeia eventos que resultam na morte rápida das bactérias patogénicas e dependente da concentração do fármaco.

Espectro antibacteriano

A enrofloxacin é ativa contra muitas bactérias Gram-negativas, bactérias Gram-positivas e *Mycoplasma* spp.

A sensibilidade *in vitro* foi demonstrada em estirpes de (i) espécies Gram-negativas, tais como *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* e *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* e (ii) *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae*. (Ver secção 4.5)

Tipos e mecanismos de resistência

A resistência às fluoroquinolonas tem sido referida como tendo origem em cinco fontes, (i) mutações pontuais nos genes que codificam para a ADN girase e/ou topoisomerase IV, que conduzem a alterações da enzima respetiva, (ii) alterações da permeabilidade das bactérias Gram-negativas ao fármaco, (iii) mecanismos de efluxo, (iv) resistência mediada pelos plasmídeos e (v) proteínas de proteção da girase. Todos os mecanismos conduzem a uma redução da sensibilidade das bactérias às fluoroquinolonas. A resistência cruzada na classe dos antimicrobianos fluoroquinolonas é frequente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nas aves, após administração via água de bebida, a enrofloxacin é rápida e muito bem absorvida, caracterizada pela biodisponibilidade de aproximadamente 90%. As concentrações plasmáticas máximas de 2 mg/L são obtidas em 1,5 horas após administração de uma dose única em bólus de 10 mg/kg de peso corporal, com uma disponibilidade sistémica total de 14.4 mg·hr/L. A enrofloxacin é eliminada do corpo com uma depuração corporal total de 10.3 mL/min·kg. Se administrada como medicação contínua na água de bebida (dose múltipla) são atingidas as concentrações no estado estacionário (*steady-state*) de 0,5 mg (perus) a 0,8 mg (galinhas) de enrofloxacin por litro. Um elevado volume de distribuição médio (5 L/kg) indica uma boa penetração tecidual da enrofloxacin. As concentrações nos órgãos alvo como pulmão, fígado, rim, intestino e tecido muscular, excederam em muito as concentrações plasmáticas. Nas aves, a enrofloxacin é pouco metabolizada no seu metabolito ativo ciprofloxacina (aproximadamente 5%). A semivida de eliminação da enrofloxacin é de 6 horas. A ligação proteica nas aves é de aproximadamente 25%.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Álcool benzílico
Hidróxido de potássio
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 4 anos.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 12 semanas.
Prazo de validade após diluição ou reconstituição de acordo com as instruções: 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) de 100 ml, 500 ml e 1000 ml com inserção HDPE e fecho com rosca de polipropileno.

Embalagem de HDPE de 5000 ml com selo de alumínio/HDPE e fecho com rosca em HDPE.

Os recipientes são disponibilizados com um copo-medida graduado de polipropileno.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

A ser completado nacionalmente

<Data da primeira autorização:> <{DD/MM/AAAA}> <{DD mês AAAA}>.

<Data da última renovação:> <{DD/MM/AAAA}> <{DD mês AAAA}>.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A ser completado nacionalmente

{MM/AAAA}

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

A ser completado nacionalmente

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão (frasco 100 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

“Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente)

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml de *“Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente)* contém:

Substância ativa:

Enrofloxacina 100 mg

Excipientes:

Álcool benzílico 14 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para administração na água de bebida.
Solução límpida amarelada.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Galinhas, perus e coelhos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Antes de utilizar, leia cuidadosamente o folheto informativo.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração via água de bebida. **Antes de utilizar, leia o folheto informativo.**

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Galinhas: Carne e vísceras: 3 dias.

Perus: Carne e vísceras: 3 dias.

Coelhos: Carne e vísceras: 15 dias.

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano.
Não administrar a aves poedeiras de reposição no prazo de 14 dias antes do início do período de postura.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

- As pessoas com hipersensibilidade conhecida às (fluoro)quinolonas devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.
- Evitar o contacto com os olhos e a pele.
- Em caso de contacto accidental com a pele ou com os olhos, lavar imediatamente com água.
- Lavar as mãos e a pele exposta após utilizar.
- Durante a administração deste medicamento veterinário, não comer, beber ou fumar.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Depois da primeira abertura da embalagem, administrar no prazo de 12 semanas.

Eliminar o medicamento veterinário não administrado.

A água medicada deverá ser preparada diariamente. Toda a água medicada remanescente deve ser eliminada passadas 24 horas após a preparação.

A data da primeira abertura da embalagem deverá ser registada no rótulo.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Exclusivamente para uso veterinário. Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

{Nome e endereço}

<{tel.}>

<{fax}>
<{e-mail}>

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco ou embalagem

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

“Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente)

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml de *“Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente)* contém:

Substância ativa:

Enrofloxacin 100 mg

Excipientes:

Álcool benzílico 14 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para administração na água de bebida.

Solução límpida amarelada.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 ml

500 ml

1000 ml

5000 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Galinhas, perus e coelhos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Antes de utilizar, leia cuidadosamente o folheto informativo.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração via água de bebida. **Antes de utilizar, leia o folheto informativo.**

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Galinhas: Carne e vísceras: 3 dias.

Perus: Carne e vísceras: 3 dias.

Coelhos: Carne e vísceras: 15 dias.

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano.

Não administrar a aves poedeiras de reposição no prazo de 14 dias antes do início do período de postura.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

- As pessoas com hipersensibilidade conhecida às (fluoro)quinolonas devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.
- Evitar o contacto com os olhos e a pele.
- Em caso de contacto acidental com a pele ou com os olhos, lavar imediatamente com água.
- Lavar as mãos e a pele exposta após utilizar.
- Durante a administração deste medicamento veterinário, não comer, beber ou fumar.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Depois da primeira abertura da embalagem, administrar no prazo de 12 semanas.

Eliminar o medicamento veterinário não administrado.

A água medicada deverá ser preparada diariamente. Toda a água medicada remanescente deve ser eliminada passadas 24 horas após a preparação.

A data da primeira abertura da embalagem deverá ser registada no rótulo.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Exclusivamente para uso veterinário. Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

{Nome e endereço}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote: {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO
“Nome do medicamento veterinário”
A ser completado nacionalmente.

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

A ser completado nacionalmente.

<Titular da autorização de introdução no mercado> e <fabricante>:

<Responsável pela liberação de lote:>

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

“Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente)

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada ml de “Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente) contém:

Substância ativa:

Enrofloxacina 100 mg;

Excipientes:

Álcool benzílico 14 mg.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento de infeções do trato respiratório e do trato digestivo causadas pelas seguintes bactérias sensíveis à enrofloxacina:

Galinhas infetadas por
Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Avibacterium paragallinarum,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Perus infetados por
Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli.

Coelhos

Para o tratamento de doenças infecciosas devido a *Pasteurella multocida* e enterite bacteriana devido a infeção por *E. coli*.

A enrofloxacinina deve ser administrada caso a experiência clínica, sustentada sempre que possível por testes de sensibilidade ao organismo causal, indique a enrofloxacinina como substância ativa de escolha.

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar como profilaxia.

Não administrar em casos de resistência / resistência cruzada conhecida às (fluoro)quinolonas.

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa, outras (fluoro)quinolonas ou a algum dos excipientes.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Caso detecte efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Galinhas, perus e coelhos.

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Galinhas e perus

10 mg de enrofloxacinina/kg de peso corporal por dia durante 3–5 dias consecutivos.

Tratamento durante 3–5 dias consecutivos; durante 5 dias consecutivos em infeções mistas e formas crônicas progressivas. Caso não se verifiquem melhorias clínicas em 2-3 dias, deve ser considerada uma terapêutica antimicrobiana alternativa com base em testes de sensibilidade.

Administração via água de bebida. Certificar sempre que a totalidade da dose foi consumida. A água de bebida medicada deverá ser preparada de fresco diariamente, imediatamente antes de ser fornecida aos animais. A água de bebida deve ser medicada durante o período de tratamento e não deve existir qualquer outra fonte de água disponível. Determinar o peso corporal das aves com a maior exatidão possível, de forma a evitar subdosagem.

Só devem ser utilizadas pré-soluções preparadas de fresco diariamente antes do início do tratamento. Os sistemas de bombeamento devem ser verificados constantemente, de modo a garantir a medicação adequada. O sistema de água deve ser esvaziado e enchido com água medicada antes do início do tratamento.

Calcular a quantidade diária (ml) de “*Nome do medicamento veterinário*” (a ser completado nacionalmente) necessária durante o período de tratamento do seguinte modo:

Número total de aves x Peso corporal médio em kg x 0,1 = Volume total (ml) por dia.

“*Nome do medicamento veterinário*” (a ser completado nacionalmente) pode ser colocado diretamente no reservatório ou introduzido através de uma bomba doseadora de água.

Coelhos

10 mg/kg de peso corporal por dia durante 5 dias consecutivos.

Calcular a quantidade diária (ml) de “Nome do medicamento veterinário” (a ser completado nacionalmente) necessária durante o período de tratamento do seguinte modo:

Número total de coelhos x Peso corporal médio em kg x 0,1 = Volume total (ml) por dia.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para galinhas e perus, ver s.f.f. secção 8.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Galinhas: Carne e vísceras: 3 dias.

Perus: Carne e vísceras: 3 dias.

Coelhos: Carne e vísceras: 15 dias.

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano.

Não administrar a aves poedeiras de reposição no prazo de 14 dias antes do início do período de postura.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem.

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 12 semanas.

A data da primeira abertura da embalagem deverá ser registada no rótulo.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Devem ser tomadas em consideração as políticas antimicrobianas oficiais e locais aquando da administração deste medicamento veterinário.

É prudente reservar as fluoroquinolonas para o tratamento de situações clínicas que tenham tido, ou se espere que venham a ter fraca resposta, a outras classes de antimicrobianos.

Desde que a enrofloxacinina foi inicialmente autorizada para administração em aves, houve uma redução geral na sensibilidade da *E. coli* às fluoroquinolonas e emergência de organismos resistentes.

A resistência também foi reportada no *Mycoplasma synoviae* na UE.

Sempre que possível, a administração de fluoroquinolonas deve ser baseada em testes de sensibilidade.

A administração deste medicamento veterinário fora das indicações do RCM pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana às fluoroquinolonas e diminuir a eficácia do tratamento com outras fluoroquinolonas devido ao potencial de resistência cruzada.

A administração de fluoroquinolonas durante a fase de crescimento em associação com um aumento acentuado e prolongado da ingestão de água de bebida e, conseqüentemente, da substância ativa, possivelmente devido a temperaturas elevadas, pode ser associada potencialmente a lesões da cartilagem articular.

Não foram observados sintomas clínicos adversos em galinhas e perus tratados respetivamente com doses até 10 vezes e 6 vezes superiores à dose terapêutica.

Foi demonstrado um antagonismo *in vitro* aquando da associação de fluoroquinolonas com agentes antimicrobianos bacteriostáticos, tais como macrólidos ou tetraciclinas e fenicóis. A administração simultânea de substâncias contendo alumínio ou magnésio pode afetar a absorção da enrofloxacinina.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

- As pessoas com hipersensibilidade conhecida às (fluoro)quinolonas devem evitar o contacto com

- o medicamento veterinário.
- Evitar o contacto com os olhos e a pele.
 - Em caso de contacto accidental com a pele ou com os olhos, lavar imediatamente com água.
 - Lavar as mãos e a pele exposta após utilizar.
 - Durante a administração deste medicamento veterinário, não comer, beber ou fumar.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPÉRDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

A ser completado nacionalmente.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Frascos de 100, 500 e 1000 ml ou embalagem de 5000 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Anexo IV

Condição das Autorizações de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes deverão assegurar que a seguinte condição é cumprida pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

- os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem fundamentar o regime posológico em coelhos, tendo em conta a atual distribuição da CIM relativamente aos agentes patogénicos alvo, a variabilidade da farmacocinética resultante da administração da enrofloxacin através da água de beber a grupos de coelhos em condições de campo e com o propósito de assegurar um tratamento eficaz sustentável.
- devem ser fornecidos estudos de depleção de resíduos relativamente a qualquer novo regime de dosagem proposto. Um regime posológico mais curto ou mais reduzido do que a dose atual de 10 mg/kg durante 5 dias tem de ser fundamentado por novos dados clínicos.

Os resultados desses estudos devem ser fornecidos às autoridades relevantes para avaliação o mais tardar 18 meses após a Decisão da Comissão relativamente ao presente procedimento de consulta.