

## **Anexa I**

**Lista numelor, formelor farmaceutice, concentrațiilor produsului medicinal veterinar, specii de animale, căi de administrare, perioadă de așteptare, deținătorii autorizațiilor de comercializare în statele membre**

| Stat Membru EU/EEA | Deținătorul Autorizației de Comercializare                               | Nume Produs                         | INN          | Concentrație | Formă farmaceutică | Specii de animale                               | Timp de așteptare  |
|--------------------|--|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------------|---|--|
| Belgia             | BAYER SA-NV<br>J.E. Mommaertslaan 14<br>1831 Diegem (Machelen)<br>BELGIA | Baytril 10%<br>orale oplossing      | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci                                  | 3 zile<br>Nu se utilizează la păsările care produc ouă pentru consum uman.                                     |
| Bulgaria           | Bayer Animal Health GmbH<br>51368 Leverkusen<br>GERMANIA                 | Baytril 10%<br>oral solution        | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci                                  | Găini: 3 zile<br>Curci: 3 zile   |
| Cipru              | Bayer Animal Health GmbH<br>51368 Leverkusen<br>GERMANIA                 | Baytril oral<br>solution 10%        | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Pui pentru carne, tineret de înlocuire și curci | 3 zile   |
| Danemarca          | Bayer Animal Health GmbH<br>51368 Leverkusen<br>GERMANIA                 | Baytril Vet.<br>Oral opløsning      | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Păsări, fără cele care sunt pentru ouă          | 3 zile   |
| Franța             | Bayer Sante<br>220 Avenue De La Recherche<br>59120 Loos<br>FRANȚA        | Baytril 10 %<br>Solution<br>Buvable | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci                                  | 4 zile<br>Nu se utilizează la păsările care produc ouă pentru consum uman                                      |
| Germania           | Bayer Vital GmbH<br>51368 Leverkusen<br>GERMANIA                         | Baytril 10%                         | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci                                  | Găini: 3 zile<br>Nu se utilizează la găini ouătoare<br><br>Curci: 3 zile<br>Nu se utilizează la curci ouătoare |
| Grecia             | Bayer Animal Health GmbH<br>51368 Leverkusen<br>GERMANIA                 | Baytril 10%<br>oral solution        | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini (pui pentru carne, pui) și curci          | 3 zile<br>Nu se utilizează la găinile care produc ouă pentru consum uman                                       |

| Stat Membru EU/EEA | Deținătorul Autorizației de Comercializare   | Nume Produs   | INN          | Concentrație | Formă farmaceutică | Specii de animale                                     | Timp de așteptare  |
|--------------------|--|---|--------------|--------------|--------------------|---|--|
| Ungaria            | Bayer Hungária Kft.<br>Alkotás u. 50.<br>1123 Budapest<br>UNGARIA                                | Baytril 10 %<br>belsőleges<br>oldat                           | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci  | 3 zile<br>Nu se utilizează la<br>păsările care produc ouă<br>pentru consum uman  |
| Irlanda            | Bayer Limited<br>Animal Health Division<br>The Atrium<br>Blackthorn Road<br>Dublin 18<br>IRLANDA | Bayer 10%<br>Oral Solution                                    | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci  | Păsările nu vor fi<br>sacrificate pentru consum<br>uman pe durata<br>tratamentului. Găinile nu<br>vor fi sacrificate pentru<br>consum uman decât după<br>3 zile de la ultimul<br>tratament. Curcile nu vor<br>fi sacrificate pentru<br>consum uman decât după<br>3 zile de la ultimul<br>tratament |
| Italia             | Bayer S.p.a.<br>Viale Certosa 130<br>I-20156 Milan<br>ITALIA                                     | Baytril 10% OL<br>Oral solution                               | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini (excluse<br>găini ouătoare),<br>curci și iepuri | Găini și curci: 3 zile<br>Iepuri: 15 zile<br>Nu se utilizează la<br>păsările care produc ouă<br>pentru consum uman   |
| Italia             | Bayer S.p.a.<br>Viale Certosa 130<br>I-20156 Milan<br>ITALIA                                     | Baytril 10%<br>Oral solution                                  | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini (excluse<br>găini ouătoare),<br>curci           | 3 zile<br>Nu se utilizează la<br>păsările care produc ouă<br>pentru consum uman  |
| Olanda             | Bayer B.V.<br>Animal Health Division<br>Energieweg 1<br>3641 RT Mijdrecht<br>OLANDA              | Baytril 10%<br>Orale<br>Oplossing voor<br>kippen<br>kalkoenen | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci  | Găini: 3 zile<br>Curci: 4 zile   |

| Stat Membru EU/EEA | Deținătorul Autorizației de Comercializare  | Nume Produs                    | INN          | Concentrație | Formă farmaceutică | Specii de animale  | Timp de așteptare   |
|--------------------|---|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------|--|---|
| Portugalia         | BAYER PORTUGAL, SA<br>Rua Quinta do Pinheiro, 5<br>2794-003 Carnaxide<br>PORTUGALIA                                       | BAYTRIL 10%<br>SOLUÇÃO<br>ORAL | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Păsări (găini, curci)  | Găini: 7 zile<br>Curci: 10 zile<br>Nu se utilizează la păsările care produc ouă pentru consum uman  |
| România            | BAYER HEALTH CARE AG<br>51368 Leverkusen<br>GERMANIA  | Baytril 10%                    | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci   | Găini, curci: 3 zile<br>Nu se utilizează la păsările care produc ouă pentru consum uman<br>.  |
| Slovenia           | Bayer d.o.o.<br>Bravničarjeva 13<br>Ljubljana<br>SLOVENIA   | BAYTRIL 10 %                   | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Găini și curci   | Găini: 3 zile<br>Curci: 3 zile  |
| Suedia             | Bayer Animal Health GmbH<br>51368 Leverkusen<br>GERMANIA  | Baytril® vet.                  | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Păsări   | 3 zile<br>Nu se utilizează la păsările care produc ouă pentru consum uman   |
| Regatul unit       | Bayer plc<br>Animal Health Division<br>Bayer House<br>Strawberry Hill<br>Newbury<br>Berkshire<br>RG14 1JA<br>REGATUL UNIT | Baytril 10%<br>Oral Solution   | Enrofloxacin | 100 mg/ml    | soluție orală      | Păsări (specific pui pentru carne, tineret de înlocuire pentru pui de carne și pui care au fost rășiți dintre ouătoare) și curci | Nu se administrează la puicute de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.<br><br>Găini: 8 zile<br>Nu se utilizează la păsările care produc ouă pentru consum uman<br><br>Curci: 8 zile |

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

# Rezumat general al evaluării științifice pentru Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate (vezi anexa I)

## 1. Introducere

Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate conțin 100 mg enrofloxacin pe ml de soluție orală pentru utilizare în apa de băut. Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate sunt medicamente autorizate pentru utilizare, la speciile țintă pui, curcani și iepuri, în tratamentul infecțiilor tractului respirator și ale tractului digestiv provocate de bacteriile cu sensibilitate cunoscută la enrofloxacin.

La 15 octombrie 2010, Regatul Unit a trimis CVMP/Agenției Europene pentru Medicamente o notificare de sesizare în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, pentru Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate. Regatul Unit a înaintat sesizarea din cauza deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de țările din Uniunea Europeană (UE), decizii care au dat naștere la discrepanțe în informațiile referitoare la produsul Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate.

Principalele domenii de dezacord în rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) existente se referă la:

- specii țintă;
- indicații;
- doze;
- perioada de așteptare;
- avertismente pentru siguranța utilizatorilor;
- perioada de valabilitate.

## 2. Discutarea datelor disponibile

### 2.1. Specii țintă, indicații și doze

#### Pui și curcani

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au confirmat faptul că nicio autorizație de punere pe piață pentru acest produs în legătură cu utilizarea la pui sau curcani nu a fost retrasă, refuzată, revocată sau suspendată în niciun stat membru.

Nu fuseseră incluse toate indicațiile în informațiile referitoare la produs pentru toate statele membre. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost de acord să elimine următoarele indicații din informațiile referitoare la produs din cauza numărului insuficient de date justificative și/sau deoarece indicațiile nu fuseseră compatibile cu utilizarea responsabilă a fluorochinolonei: infecțiile cu *Salmonella*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella*, *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Au fost prezentate date satisfăcătoare pentru justificarea utilizării enrofloxacinului în doza armonizată propusă pentru tratamentul infecțiilor cu *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* și *Mycoplasma synoviae* la pui; infecțiilor cu *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Pasteurella multocida* la curcani.

Deși majoritatea statelor membre aveau o doză de 10 mg/kg pentru pui și curcani, aceasta varia de la 2,5 mg/kg greutate corporală până la 10 mg/kg greutate corporală timp de 3-10 zile. Totuși, din datele prezentate nu se poate determina doza optimă pentru tratamentul infecțiilor cu *Escherichia coli* nici la pui, nici la curcani. La pui, studiile din Uniunea Europeană care au fost prezentate sunt vechi de aproximativ 25 de ani, implică numai infecții experimentale și au fost

efectuate când concentrația minimă inhibitorie (CMI) de *E. coli* era semnificativ mai redusă decât CMI de *E. coli* din prezent. La studiile în care doza a putut fi calculată în mg/kg, deși metafilactic a fost eficace o doză de aproximativ 10 mg/kg greutate corporală, a rezultat că o doză mai mare era mult mai eficace pentru tratamentul infecțiilor cu *E. coli*. Rezultatele studiilor suplimentare prezentate pentru curcani au justificat, în general, doza propusă de 10 mg/kg greutate corporală. Totuși, rămân încă motive de îngrijorare, deoarece sunt disponibile date limitate pentru tratamentul infecțiilor cu *E. coli* la aceste specii minore, iar extrapolarea se realizează raportat la datele furnizate pentru pui. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au furnizat o analiză a parametrilor farmacocinetici/farmacodinamici de bază pentru enrofloxacin/*E. coli*, dar aceasta a reprezentat o justificare ambiguă pentru doza de 10 mg/kg greutate corporală și a sugerat, de asemenea, faptul că ar fi de preferat o doză mai mare.

Nu există date suficiente nici pentru a determina doza optimă pentru tratament, nici pentru a propune o doză alternativă pentru păsările domestice, fiind necesare noi studii. Totuși, trebuie ținut cont de faptul că, deoarece *E. coli* de la păsările domestice sunt deseori rezistente la antimicrobienele de primă linie, fluorochinolonele sunt recunoscute ca fiind antimicrobiene veterinare de importanță majoră în tratamentul septicemiei colibacilare și al bolii respiratorii cronice la aceste specii și că este important ca în RCP să fie menținută această indicație. Prin urmare, având în vedere contextul acestei sesizări în temeiul articolului 34, care este acela de armonizare a RCP-urilor, CVMP a propus armonizarea la doza cea mai mare de enrofloxacin de 10 mg/kg timp de 3-5 zile, atât la pui, cât și la curcani, aceasta fiind, de asemenea, doza aprobată în majoritatea statelor membre. Prin aceasta, CVMP recunoaște că ar trebui să fie disponibil un tratament eficace pentru infecțiile cu *E. coli*, dar că, la o dată ulterioară, vor trebui generate date noi pentru a se optimiza regimul de dozaj pentru toate produsele care conțin enrofloxacin administrate pe cale orală la păsările domestice.

### Iepuri

Iepurii au fost incluși ca specie țintă în informațiile referitoare la produs numai pentru Italia. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au confirmat faptul că nicio autorizație de punere pe piață pentru acest produs în legătură cu utilizarea la iepuri nu a fost retrasă, refuzată, revocată sau suspendată în niciun stat membru.

În ceea ce privește indicațiile pentru infecțiile cu *P. multocida* și *E. coli*, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat teste de provocare și date de teren minime din studii realizate în urmă cu 20 de ani. Testele de provocare au sugerat că o doză de 10 mg/kg greutate corporală ar fi mult mai eficace decât doza propusă de 5 mg/kg greutate corporală, în special când se tratează cazuri acute. În plus, datorită preocupării că subdozarea ar putea stimula dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene, CVMP a fost de acord să accepte o creștere a dozei la 10 mg/kg greutate corporală timp de cinci zile pentru această specie cu scopul de a menține această specie minoră în informațiile referitoare la produs. Această măsură este, de asemenea, în concordanță cu doza pentru această specie/indicație declarată în RCP aferentă altor produse comparabile autorizate în Uniunea Europeană.

Totuși, s-a recunoscut faptul că datele justificative pentru creșterea regimului de dozaj sunt neconvingătoare și, în consecință, ar trebui impusă o condiție pentru acordarea autorizațiilor de punere pe piață care să solicite date noi pentru a fundamenta regimul de dozaj pentru această specie.

Deoarece pentru indicația de infecție cu *Bordetella* sunt furnizate numai CMI și date de teren minime cu privire la o infecție mixtă, această indicație nu trebuie inclusă în informațiile referitoare la produs.

### Siguranța la animalele țintă

Riscurile utilizării acestui produs au fost ilustrate recent la pui și la curcani prin intermediul a două studii de referință cuprinzătoare. Dozele de până la 100 mg/kg greutate corporală timp de cinci zile sau de 30 mg/kg greutate corporală timp de trei săptămâni, au fost bine tolerate clinic de puii de carne. La doze  $\geq 50$  mg/kg greutate corporală/zi, administrate pe perioade  $\geq 5$  zile, au existat dovezi histologice privind un efect dăunător asupra cartilajului articular la puii de carne, dar leziunile picioarelor au fost clinic aparente numai la pui și curcani la doze  $> 100$  mg/kg administrate pe perioade mai mari de cinci zile. Studiile de referință au concluzionat că administrarea dozei propuse era sigură pentru perioada de administrare propusă.

A fost dovedită siguranța utilizării Baytril 10% soluție orală la o doză de 100 ppm (aproximativ 10 mg/kg) timp de șase zile, cu repetare după un interval de trei zile, la iepurii cu vârsta de 30 de zile, la iepuroaice aflate în perioada de împerechere și la 15 zile după împerechere și când iepuroaicele se aflau în perioada de lactație. Mai mult, datele din testele de provocare furnizează dovezi că o doză de 10 mg/kg greutate corporală timp de cinci zile va fi tolerată la iepuri.

Din rapoartele periodice actualizate privind siguranța aferente ultimilor 10 ani nu reiese nicio dovadă de condrototoxicitate la pui, curcani sau iepuri.

### Rezistența la antimicrobiene

CVMP a exprimat unele motive de îngrijorare cu privire la studiile de referință care evidențiază dezvoltarea de tulpini rezistente de *M. synoviae*, atât în condiții experimentale (Le Carrou et al<sup>1</sup>, 2006), cât și din exploatațiile avicole comerciale din Țările de Jos (Landman<sup>2</sup>, 2008). Totuși, este dificil de găsit dovada extinderii rezistenței în Uniunea Europeană sau lipsei de eficacitate a dozei în tratamentul micoplasmozelor.

În conformitate cu studiile de referință prezentate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, ratele de rezistență în cazul *E. coli* la pui și curcani sunt raportate ca fiind scăzute. Totuși, în conformitate cu raportul EFSA/ECDC<sup>3</sup> (2012), rezistența la ciprofloxacina în izolatele de *E. coli* indicate prelevate de la pui este descrisă ca fiind moderată spre mare, cu o rată de 47%, deși în acest raport rata de rezistență se bazează pe valorile epidemiologice de referință pentru tulpinile nepatogene. O lucrare recentă, de Jong et al<sup>4</sup>, 2012, citează date din European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals (Supravegherea europeană a sensibilității antimicrobiene la animale, EASSA) colectate din țările Uniunii Europene. Rezistența clinică a *E. coli* la ciprofloxacina în cazul puilor a fost de 1,9% în 1999-2000 și a crescut continuu în 2002-2003, ajungând la 5,9% în 2005-2006. Lucrarea precizează faptul că valorile ridicate aferente anilor 2005-2006 s-au datorat nivelului ridicat al rezistenței în Spania (24%), care nu a fost inclus în perioada 1999-2000. În această lucrare, rezistența clinică a fost evaluată comparativ cu pragul de absorbție pentru ciprofloxacina  $\geq 4$  mg/l al Clinical Laboratory and Standards Institute (Institutul pentru Standarde Clinice și de Laborator, CLSI). Ratele de sensibilitate scăzute ale *E. coli* la ciprofloxacina, bazate pe valorile epidemiologice de referință de 0,06 mg/l, au fost de 19,3% în 1999-2000 și de 33,5% în 2005-2006.

<sup>1</sup> Le Carrou et al., 2006. Persistence of *Mycoplasma synoviae* in hens after two enrofloxacin treatments and detection of mutations in the parC gene (Persistența infecției cu *Mycoplasma synoviae* la găini după două tratamente cu enrofloxacin și detectarea de mutații în gena parC). *Vet. Res.*, 37, 415-154.

<sup>2</sup> 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 (Sensibilitatea in vitro la antibiotice a tulpinilor izolate de *Mycoplasma synoviae* olandeze având proveniența în leziunile articulațiilor și tractul respirator al păsărilor domestice crescute în scop comercial). *Avian Path.*, 37, 415-420.

<sup>3</sup> Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară și Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor; The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food from 2010 (Raportul de sinteză al Uniunii Europene privind rezistența la antimicrobieni în cazul bacteriilor zoonotice și indicatoare de proveniență umană, animală și alimentară din 2010). *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2598. Disponibil online la [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

<sup>4</sup> de Jong A, Stephan B, Silley P. (2012). Fluoroquinolone resistance in *E. coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU (Rezistența la fluorochinolone în cazul *E. coli* și *Salmonella* care provin de la efective de animale și păsări domestice sănătoase din UE). *Journal of Applied Microbiology*, 112: 239-245.



Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au efectuat o analiză a parametrilor farmacocinetici/farmacodinamici de bază pentru *E. coli*, dar nu au acordat nicio atenție unei strategii de dozare antimutant sau potențialului de selectare la organismele rezistente cu transmitere prin alimente semnificative pentru sănătatea publică (*Campylobacter*, *Salmonella*).

Persistă motive de îngrijorare în legătură cu regimurile de dozaj pentru toate speciile, respectiv dacă acestea sunt optime în ceea ce privește reducerea la minim a riscului de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene.

#### Evaluarea riscului pentru mediu

Riscurile pentru mediu au fost evaluate anterior pentru o doză de 10 mg/kg greutate corporală administrată timp de zece zile consecutive la puii de carne. Conform calculului rezultă că cea mai mare expunere a mediului apare în cazul utilizării produsului la puii de carne (CPM<sub>sol</sub> 887 μg/kg). Expunerea mediului la enrofloxacin nu va crește și nu se așteaptă ca produsul să prezinte un risc pentru mediu, cu condiția ca acest CPM<sub>sol</sub> să nu fie depășit. Expunerea mediului ca urmare a utilizării produsului la pui (CPM<sub>sol</sub> 887 μg/kg) este mai mare decât expunerea rezultată din tratamentul iepurilor cu noua doză propusă de 10 mg/kg timp de cinci zile (CPM<sub>sol</sub> 361 μg/kg). În această situație, deoarece iepurele reprezintă o specie minoră, evaluarea pentru puii de carne acoperă utilizarea produsului la iepuri și evaluarea riscului se poate opri la faza I.

## **2.2. Perioade de așteptare**

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au furnizat suficiente date privind reducerea reziduurilor pentru a permite stabilirea unei perioade de așteptare determinate științific pentru curcani sau pentru iepuri. De asemenea, nici datele furnizate pentru a demonstra rata de reducere a reziduurilor la pui nu au fost în conformitate cu standardele actuale, dar acestea au fost considerate acceptabile pentru această procedură permițând stabilirea unei perioade de așteptare de trei zile pentru carnea de pui. Studiul a fost realizat folosindu-se două soiuri de pui, unul cu creștere rapidă și unul cu creștere mai lentă, care acoperă împreună soiurile de pui utilizați pentru alimentație în Europa. Primul moment de observare la care toate reziduurile s-au situat sub limitele maxime ale reziduurilor (LMR) respective la păsările cu creștere mai lentă a fost de trei zile după administrarea tratamentului final, iar la păsările cu creștere rapidă a fost de o zi după administrarea tratamentului final. Acest studiu a fost considerat, de asemenea, acceptabil pentru a fi utilizat la stabilirea unei perioade de așteptare de trei zile pentru curcani, prin extrapolarea datelor obținute la pui. În consecință, poate fi adoptată o perioadă de așteptare de trei zile pentru carne în informațiile armonizate referitoare la produs, atât pentru pui, cât și pentru curcani. Această perioadă este în concordanță cu perioada de așteptare care a fost în vigoare în majoritatea statelor membre în care produsul este autorizat de mai mulți ani.

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a stabili o perioadă de așteptare fundamentată științific la iepuri, dar datele limitate disponibile indică faptul că primul moment de observare la care toate reziduurile s-au situat sub LMR stabilite de CVMP a fost de două zile după administrarea tratamentului final. Deoarece datele disponibile nu erau concludente și, în plus, deoarece CVMP a fost de acord că doza pentru această specie trebuie să fie crescută, s-a propus, ca abordare pragmatică, să fie reținută perioada de așteptare de 15 zile întrucât, ținându-se cont de reducerea rapidă demonstrată la păsările domestice și la iepuri, aceasta va garanta siguranța consumatorului.

Enrofloxacin nu are o limită maximă a reziduurilor pentru ouă și, prin urmare, păsările ouătoare de la care se obțin ouă destinate consumului uman nu trebuie tratate cu Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate.

### **2.3. Evaluarea riscurilor pentru utilizatori**

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au furnizat o evaluare a riscurilor pentru utilizatori care, deși nu este conformă în totalitate cu actuala Notă de orientare privind siguranța utilizatorilor pentru produsele farmaceutice de uz veterinar (EMA/CVMP/543/03-Rev.1)<sup>5</sup>, acoperă riscurile principale asociate acestui produs și poate fi utilizată pentru a determina avertismentele pentru siguranța utilizatorilor care urmează să fie trecute în informațiile referitoare la produs. Riscurile asociate utilizării acestui produs sunt reprezentate de reacții care afectează dezvoltarea, care nu se vor manifesta la nivelurile reduse de expunere accidentală luate în considerare.

### **2.4. Perioada de valabilitate**

Produsul prezintă stabilitate fizică și chimică bună pentru o perioadă de depozitare de 48 de luni, iar datele justifică perioada de valabilitate de 48 de luni fără nicio precauție specială privind depozitarea.

Pachetul de date justifică o perioadă de valabilitate după prima deschidere de 12 săptămâni și o perioadă de valabilitate după prima deschidere de 24 de ore după diluție.

## **3. Evaluarea raportului beneficiu-risc**

Produsul s-a dovedit a fi eficace în tratamentul infecțiilor cu *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* și *Mycoplasma synoviae* la pui; infecțiilor cu *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Pasteurella multocida* la curcani.

Deși persistă unele motive de îngrijorare cu privire la faptul că regimul de dozaj ar putea să nu fie optim pentru tratamentul infecțiilor cu *E. coli*, precum și în ceea ce privește limitarea riscului de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene, se recunoaște faptul că enrofloxacinul prezintă o importanță majoră în tratamentul colibacilozei la păsările domestice. În consecință, având în vedere obiectul acestei sesizări în temeiul articolului 34, indicația poate fi reținută în RCP-ul armonizat.

Referitor la indicațiile pentru infecțiile cu *P. multocida* și *E. coli* pentru iepuri, s-a convenit că prin creșterea dozei raportul beneficiu-risc pentru această specie minoră s-ar menține pozitiv; totuși, ar trebui impusă o condiție pentru acordarea autorizațiilor de punere pe piață care să solicite date noi pentru a fundamenta regimul de dozaj pentru această specie.

Produsul este bine tolerat de specia țintă și prezintă un risc scăzut pentru utilizatori și mediu când este utilizat în conformitate cu avertismentele armonizate incluse în RCP. Au fost stabilite perioade de așteptare satisfăcătoare pentru a garanta siguranța consumatorului.

RCP-ul propus conține avertismente cu privire la utilizarea prudentă a fluorochinolonei la animalele de la care se obțin produse alimentare, în conformitate cu documentul de reflecție al CVMP din 2006<sup>6</sup>. Prin limitarea utilizării produsului, aceste avertismente au ca scop reducerea impactului potențial asupra sănătății umane și animale datorat rezistenței la antimicrobiene.

CVMP a propus noi modificări pentru avertismentele referitoare la rezistență la pct. 4.5 din RCP (Precauții speciale de utilizare). Un avertisment în legătură cu efectele potențiale ale supradozării fluorochinolonei asupra cartilajului în timpul fazei de creștere este inclus la pct. 4.10 din RCP

---

<sup>5</sup> CVMP guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products (Nota de orientare a CVMP privind siguranța utilizatorilor pentru produsele farmaceutice de uz veterinar) -

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/03/WC500077971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500077971.pdf)

<sup>6</sup> CVMP Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals - Precautions for use in the SPC regarding prudent use guidance (Document de reflecție al CVMP privind utilizarea fluorochinolonei la animalele de la care se obțin produse alimentare - Precauții de utilizare în RCP cu privire la recomandările de utilizare prudentă) (EMA/CVMP/416168/2006) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf)

(Supradozaj). Avertismentele pentru siguranța utilizatorilor sunt incluse în informațiile referitoare la produs.

Medicamentul de uz veterinar a fost formulat corespunzător, iar perioada de valabilitate este adecvată pentru a se asigura că, pe parcursul utilizării, calitatea este menținută.

Raportul general beneficiu-risc pentru acest produs este considerat pozitiv sub rezerva efectuării modificărilor recomandate în informațiile referitoare la produs (vezi anexa III) și sub rezerva condiției care afectează autorizațiile de punere pe piață (vezi anexa IV).

## **Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

Întrucât

- CVMP a considerat că obiectul procedurii de sesizare constă în armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate (vezi anexa I) pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectele sunt stabilite în anexa III.

Condiția pentru autorizațiile de punere pe piață este descrisă în anexa IV.

## **Anexa III**

### **Rezumatul caracteristicilor produsului, etchetare și prospect**

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

“Numele produsului” (se va completa național)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de “Numele produsului” (se va completa național) conține:

### Substanță activă:

Enrofloxacină                      100 mg

### Excipienți:

Alcool benzilic                      14 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție pentru utilizare în apa de băut.

Soluție limpede de culoare gălbuie.

## 4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

### 4.1 Specii țintă

Găini, curci și iepuri.

### 4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Tratamentul infecțiilor tractului respirator și digestiv determinate de următoarele bacterii sensibile la enrofloxacină:

#### Găini

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

#### Curci

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

#### Iepuri

Pentru tratamentul bolilor infecțioase determinate de *Pasteurella multocida* și enterite bacteriene determinate de infecția cu *E. coli*.

### 4.3 Contraindicații

Nu se utilizează pentru profilaxie.

Nu se utilizează când este cunoscut că poate apare posibilă rezistență/rezistență încrucișată la (fluoro)chinolone.

Nu se utilizează în cazuri cunoscute de hipersensibilitate la substanța activă, (fluoro)chinolone sau la oricare dintre excipienți.

#### **4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă**

Nu se cunosc.

#### **4.5 Precauții speciale pentru utilizare**

##### **Precauții speciale pentru utilizare la animale**

Reglementările oficiale și locale referitoare la substanțele antimicrobiene trebuie luate în considerare atunci când produsul este utilizat.

Fluorochinolonele vor fi păstrate ca rezervă pentru tratamentele care în condiții clinice răspund puțin sau care vor răspunde puțin la alte clase de substanțe antimicrobiene.

Deoarece enrofloxacină a fost autorizată pentru prima dată în utilizarea la păsări a fost răspândită pe scară largă o reducere a sensibilității *E. coli* față de fluorochinolone și o creștere a organismelor rezistente. În UE a fost raportată și rezistență față de *Mycoplasma synoviae*.

Când este posibil fluorochinolonele vor fi utilizate numai având la bază testele de sensibilitate.

Utilizarea produsului cu abatere de la instrucțiunile menționate în RCP pot favoriza răspândirea bacteriilor rezistente la fluorochinolone și pot scădea eficacitatea tratamentului cu alte fluorochinolone, determinată de posibila rezistență încrucișată.

##### **Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale**

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la (fluoro)chinolone trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

A se evita contactul accidental cu pielea sau ochi.

Indepartati imediat ,cu multa apă ,orice stropi veniti in contact accidental cu pielea sau ochii.

După utilizare se vor spăla mâinile și pielea expusă.

Consumul de alimente și băuturi, precum și fumatul, în timpul utilizării produsului este interzis.

#### **4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)**

Nu se cunosc.

#### **4.7 Utilizare în perioada de ouat**

Nu se utilizează la păsările care produc ouă pentru consum uman.

Nu se administrează la puicute de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

#### **4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune**

*In vitro* combinarea de fluorochinolone cu antimicrobiene bacteriostatice cum ar fi cu macrolide sau tetraciline și fenicoli determină apariția efectelor antagonice. Administrarea concomitentă cu substanțe care conțin aluminiu sau magneziu pot reduce absorbția de enrofloxacină.

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

##### **Găini și curci**

10 mg de enrofloxacină/kg greutate corporală pe zi pentru 3-5 zile consecutive.

Tratament pentru 3-5 zile consecutive; pentru 5 zile consecutive în infecții mixte și forme cu progresie cronică. Dacă în 2-3 zile nu se observă o îmbunătățire clinică, o terapie antimicrobiană alternativă trebuie să fie utilizată având la bază testele de sensibilitate.

Administrare în apa de băut. Asigurați-vă că întotdeauna întreaga cantitate oferită a fost consumată. Apa medicamentată trebuie să fie preparată zilnic doar înainte de a fi oferită animalelor. Apa de băut trebuie să fie medicamentată pe toată perioada de tratament și nu trebuie să fie disponibile alte surse de apă. Determinați greutatea corporală a păsărilor cât mai exact posibil pentru a se evita subdozarea.

A se utiliza pre-soluție proaspătă pregătită în fiecare zi înainte de începutul tratamentului. Sistemul de pompare trebuie să fie verificat periodic pentru a se asigura o medicație corespunzătoare. Înainte de începutul tratamentului goliți sistemul de apă și introduceți apa medicamentată.

Calculați cantitatea zilnică (ml) de *“Numele produsului”* (se va completa național) necesară pentru perioada de tratament după cum urmează:

Număr total de păsări x Greutatea corporală medie în kg x 0,1 = Volum total (ml) pe zi

*“Numele produsului”* (se va completa național) poate fi introdus direct în bazinul de început sau introdus printr-un sistem de pompă de proporționare a apei.

## Iepuri

10 mg de enrofloxacină/kg greutate corporală pe zi pentru 5 zile consecutive.

Calculați cantitatea zilnică (ml) de *“Numele produsului”* (se va completa național) necesară pentru perioada de tratament după cum urmează:

Număr total de iepuri x Greutatea corporală medie în kg x 0,1 = Volum total (ml) pe zi

### 4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Nu au fost observate reacții adverse clinice la găini și curci tratate cu doze de 10 ori și de 6 ori mai mari decât doza terapeutică.

Utilizarea de fluorochinolone în timpul fazei de creștere combinată cu un consum crescut de apă de băut și de asemenea și de substanță activă, posibil datorită temperaturilor ridicate poate fi asociat cu potențiale afectări ale cartilajului articular.

### 4.11 Timp de așteptare

Găini: carne și organe: 3 zile.

Curci: carne și organe: 3 zile.

Iepuri: carne și organe: 15 zile.

Nu este autorizat pentru utilizare la păsările care produc ouă pentru consum uman.

Nu se administrează la puicute de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene chinolone și chinoxaline, fluorochinolone.

Codul veterinar ATC: QJ01MA90.



## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

### Mod de acțiune

Două enzime esențiale pentru replicarea și transcrierea ADN, ADN giraza și topoisomeraza IV au fost identificate ca fiind țintele moleculare ale fluorochinolonei. Ele modulează modelul topografic al ADN prin reacții de clivare și realipire. Inițial ambele lanțuri de ADN dublu helix sunt clivate. Apoi un segment distant de ADN este trecut prin această spărtură înainte de realipirea lanțurilor. Inhibarea specifică este determinată prin legarea non-covalentă a moleculelor de fluorochinolone într-o etapă intermediară în această secvență de reacții în care ADN este clivat dar cele două lanțuri sunt legate covalent de enzime. Replicarea și complexe de translație nu pot trece de aceste complexe de enzimă-ADN-fluorochinolone și prin inhibarea sintezei de ADN și ARNm declanșează evenimente din care rezultă o rapidă concentrație de substanță activă în bacteriile patogene dependente pe care le omorâ.

### Spectrul antibacterian

Enrofloxacină este activă împotriva bacteriilor Gram-negativ, bacteriilor Gram-pozitive și *Mycoplasma* spp.

*In vitro* sensibilitatea a fost demonstrată pe tulpini ale speciilor Gram-negativ cum ar fi *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* și *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* și (ii) *Mycoplasma gallisepticum* și *Mycoplasma synoviae*. (A se vedea secțiunea 4.5)

### Tipuri și mecanisme de rezistență

Rezistența la fluorochinolone a fost raportată că apare din cinci surse (i) mutații punctuale în genele care codează ADN giraza și/sau topoisomeraza IV care conduc la alterarea respectivelor enzime, (ii) alterarea permeabilității substanței active în bacteriile Gram-negativ, (iii) mecanisme de eflux, (iv) rezistență mediată de plasmide și (v) proteine de protecție ale girazei. Toate mecanismele conduc la scăderea sensibilității bacteriilor față de fluorochinolone. Rezistența încrucișată între fluorochinolonele din această clasă de antimicrobiene este frecventă.

## 5.2 Particularități farmacocinetice

Enrofloxacină administrată în apă de băut la păsări este rapid și foarte bine absorbită cu o biodisponibilitate de aproximativ 90%. Concentrația plasmatică maximă de 2 mg/L este atinsă în 1,5 ore după administrarea unei singure doze de 10mg/kg greutate corporală cu o disponibilitate totală sistemică de 14,4 mg·hr/L. Enrofloxacină este eliminată din organism cu un timp total de eliminare de 10,3 ml/min·kg. Dacă este dozată ca apă de băut medicamentată continuu (dozare multiplă) concentrația liniară de enrofloxacină pe litru atinsă este de 0,5 mg (curci) până la 0,8 mg (găini). Volumul mediu de distribuție mare (5L/kg) indică o bună penetrare a țesuturilor de enrofloxacină. Concentrațiile în țesuturile țintă cum ar fi plămâni, ficat, rinichi, intestine și țesut muscular depășesc cu mult concentrațiile atinse în plasmă. La păsări enrofloxacină este puțin metabolizată în metabolitul său activ ciprofloxacină (aproximativ 5%). Enrofloxacină este eliminată din organism cu un timp de înjumătățire de 6 ore. Legarea de proteine la păsări este de aproximativ 25%.

## 6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic  
Hidroxid de potasiu  
Apă purificată

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

## **6.3 Perioadă de valabilitate**

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 4 ani.  
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 12 săptămâni.  
Perioada de valabilitate după diluare sau reconstituire conform indicațiilor: 24 ore.

## **6.4 Precauții speciale pentru depozitare**

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

## **6.5 Natura și compoziția ambalajului primar**

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) de 100 ml, 500 ml și 1000 ml cu PEÎD și dop cu filet din polipropilenă.

Bidon de PEÎD de 5000 ml cu sigiliu de aluminiu/PEÎD și dop cu filet din PEÎD.

Ambalajelor le este furnizat și un vas gradat de măsurat din polipropilenă.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse**

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

*Se va completa național*

## **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

*Se va completa național*

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

*Se va completa național*

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

*Se va completa național*

## **INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE**

*Se va completa național*

**ANEXA III**  
**ETCHETARE ȘI PROSPECT**

## **A. ETICHETARE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie de carton ( flaconul de 100 ml)

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

“Numele produsului” (se va completa național)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE**

1 ml de “Numele produsului” (se va completa național) conține:

**Substanță activă:**

Enrofloxacină            100 mg

**Excipienți:**

Alcool benzilic            14 mg

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție pentru utilizare în apa de băut.  
Soluție limpede de culoare gălbuie.

**4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI**

100 ml

**5. SPECII ȚINTĂ**

Găini, curci și iepuri

**6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**

Înainte de utilizare vă rugăm citiți prospectul cu atenție.

**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Administrare în apa de băut. Citiți prospectul înainte de utilizare.

**8. TIMP DE AȘTEPTARE**

Găini: carne și organe: 3 zile.  
Curci: carne și organe: 3 zile.  
Iepuri: carne și organe: 15 zile.

Nu este autorizat pentru utilizare la păsările care produc ouă pentru consum uman.  
Nu se administrează la puicute de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

#### **9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ**

##### **Precauții pentru operator:**

- Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la (fluoro)chinolone trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.
- A se evita contactul accidental cu pielea sau ochi.

Indepartati imediat ,cu multa apă ,orice stropi veniti in contact accidental cu pielea sau ochii.

- După utilizare se vor spăla mâinile și pielea expusă.
- Consumul de alimente și băuturi, precum și fumatul, în timpul utilizării produsului este interzis.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

#### **10. DATA EXPIRĂRII**

EXP {lună/an}

După deschidere, se va utiliza până la 12 săptămâni.

Eliminați produsul neutilizat.

Apa medicamentată trebuie pregătită în fiecare zi. Orice resturi de apă medicamentată preparată rămasă după 24 de ore trebuie să fie eliminată.

Data de deschidere trebuie să fie notată pe etichetă.

#### **11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**

#### **12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

#### **13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz**

Numai pentru uz veterinar - se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

#### **14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA COPIILOR”**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

#### **15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

*Se va completa național*

#### **16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

*Se va completa național*

**17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS**

Lot {număr}

**INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR****Flacon sau bidon****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR***“Numele produsului” (se va completa național)***2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE**1 ml de *“Numele produsului” (se va completa național)* conține:**Substanță activă:**

Enrofloxacină 100 mg

**Excipienți:**

Alcool benzilic 14 mg

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție pentru utilizare în apa de băut.

Soluție limpede de culoare gălbuie.

**4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI**

100 ml

500 ml

1000 ml

5000 ml

**5. SPECII ȚINTĂ**

Găini, curci și iepuri

**6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**

Înainte de utilizare vă rugăm citiți prospectul cu atenție.

**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**Administrare în apa de băut. **Citiți prospectul înainte de utilizare.**



## 8. TIMP DE AȘTEPTARE

Găini: carne și organe: 3 zile.

Curci: carne și organe: 3 zile.

Iepuri: carne și organe: 15 zile.

Nu este autorizat pentru utilizare la păsările care produc ouă pentru consum uman.

Nu se administrează la puicuțe de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

## 9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

### Precauții pentru operator:

- Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la (fluoro)chinolone trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

- A se evita contactul accidental cu pielea sau ochi.

Indepartati imediat ,cu multa apă ,orice stropi veniti in contact accidental cu pielea sau ochii.

- După utilizare se vor spăla mâinile și pielea expusă.
- Consumul de alimente și băuturi, precum și fumatul, în timpul utilizării produsului este interzis.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

## 10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

După deschidere, se va utiliza până la 12 săptămâni.

Eliminați produsul neutilizat.

Apa medicamentată trebuie să pregătită în fiecare zi. Orice resturi de apă medicamentată preparată rămasă după 24 de ore trebuie să fie eliminată.

Data de deschidere trebuie să fie notată pe etichetă.

## 11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

## 12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

## 13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar - se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

## 14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

## 15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

*Se va completa național*

**16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

*Se va completa național*

**17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS**

Lot {număr}

**B.PROSPECT**

**PROSPECT**  
“Numele produsului”  
Se va completa național

**1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE**

*Se va completa național*

Deținătorul autorizației de comercializare :

Producător pentru eliberarea seriei:

**2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

*“Numele produsului” (se va completa național)*

**3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)**

1 ml de “Numele produsului” (se va completa național) conține:

**Substanță activă:**

Enrofloxacină                    100 mg

**Excipienți:**

Alcool benzilic                    14 mg

**4. INDICAȚIE (INDICAȚII)**

Tratamentul infecțiilor tractului respirator și digestiv determinate de următoarele bacterii sensibile la enrofloxacină:

**Găini**

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

**Curci**

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

**Iepuri**

Pentru tratamentul bolilor infecțioase determinate de *Pasteurella multocida* și enterite bacteriene determinate de infecția cu *E. coli*.

## 5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează pentru profilaxie.

Nu se utilizează când este cunoscut că poate apare posibilă rezistență/rezistență încrucișată la (fluoro)chinolone.

Nu se utilizează în cazuri cunoscute de hipersensibilitate la substanța activă, (fluoro)chinolone sau la oricare dintre excipienți.

## 6. REACȚII ADVERSE

Dacă observați reacții grave sau alte efecte care nu sunt menționate în acest prospect, vă rugăm informați medicul veterinar.

## 7. SPECII ȚINTĂ

Găini, curci și iepuri

## 8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

### Găini și curci

10 mg de enrofloxacină/kg greutate corporală pe zi pentru 3-5 zile consecutive.

Tratament pentru 3-5 zile consecutive; pentru 5 zile consecutive în infecții mixte și forme cu progresie cronică. Dacă în 2-3 zile nu se observă o îmbunătățire clinică o terapie antimicrobiană alternativă trebuie să fie utilizată având la bază testele de sensibilitate.

Administrare în apa de băut. Asigurați-vă că întotdeauna întreaga cantitate oferită a fost consumată. Apa medicamentată trebuie să fie preparată zilnic doar înainte de a fi oferită animalelor. Apa de băut trebuie să fie medicamentată pe toată perioada de tratament și nu trebuie să fie disponibile alte surse de apă. Determinați greutatea corporală a păsărilor cât mai exact posibil pentru a se evita subdozarea.

A se utiliza pre-soluție proaspătă pregătită în fiecare zi înainte de începutul tratamentului. Sistemul de pompare trebuie să fie verificat periodic pentru a se asigura o medicație corespunzătoare. Înainte de începutul tratamentului goliți sistemul de apă și introduceți apa medicamentată.

Calculați cantitatea zilnică (ml) de *“Numele produsului” (se va completa național)* necesară pentru perioada de tratament după cum urmează:

Număr total de păsări x Greutatea corporală medie în kg x 0,1 = Volum total (ml) pe zi

*“Numele produsului” (se va completa național)* poate fi introdus direct în bazinul de început sau introdus printr-un sistem de pompă de proporționare a apei.

### Iepuri

10 mg de enrofloxacină/kg greutate corporală pe zi pentru 5 zile consecutive.

Calculați cantitatea zilnică (ml) de *“Numele produsului” (se va completa național)* necesară pentru perioada de tratament după cum urmează:

Număr total de iepuri x Greutatea corporală medie în kg x 0,1 = Volum total (ml) pe zi

## 9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru găini și curci a se vedea secțiunea 8.

## 10. TIMP DE AȘTEPTARE

Găini: carne și organe: 3 zile.

Curci: carne și organe: 3 zile.

Iepuri: carne și organe: 15 zile.

Nu este autorizat pentru utilizare la păsările care produc ouă pentru consum uman.

Nu se administrează la puicute de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

## 11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza după data expirării marcată pe etichetă după {EXP}.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a containerului: 12 săptămâni.

Data de deschidere trebuie să fie notată pe etichetă.

## 12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Reglementările oficiale și locale referitoare la substanțele antimicrobiene trebuie luate în considerare atunci când produsul este utilizat.

Fluorochinolonele vor fi păstrate ca rezervă pentru tratamentele care în condiții clinice răspund puțin sau care vor răspunde puțin la alte clase de substanțe antimicrobiene.

Deoarece enrofloxacină a fost autorizată pentru prima dată în utilizarea la păsări a fost răspândită pe scară largă o reducere a sensibilității *E. coli* față de fluorochinolone și o creștere a organismelor rezistente. În UE a fost raportată și rezistență față de *Mycoplasma synoviae*.

Când este posibil fluorochinolonele vor fi utilizate numai având la bază testele de sensibilitate.

Utilizarea produsului cu abatere de la instrucțiunile menționate în RCP pot favoriza răspândirea bacteriilor rezistente la fluorochinolone și pot scădea eficacitatea tratamentului cu alte fluorochinolone, determinată de posibila rezistență încrucișată.

Utilizarea de fluorochinolone în timpul fazei de creștere combinată cu un consum crescut de apă de băut și de asemenea și de substanță activă, posibil datorită temperaturilor ridicate poate fi asociat cu potențiale afectări ale cartilajului articular.

Nu au fost observate reacții adverse clinice la găini și curci tratate cu doze de 10 ori și de 6 ori mai mari decât doza terapeutică.

*In vitro* combinarea de fluorochinolone cu antimicrobiene bacteriostatice cum ar fi cu macrolide sau tetraciline și fenicoli determină apariția efectelor antagonice. Administrarea concomitentă cu substanțe care conțin aluminiu sau magneziu pot reduce absorbția de enrofloxacină.

### Precauții pentru operator:

- Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la (fluoro)chinolone trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.
- A se evita contactul accidental cu pielea sau ochi.
- Îndepărtați imediat, cu multă apă, orice stropi veniți în contact accidental cu pielea sau ochii.
- După utilizare se vor spăla mâinile și pielea expusă.
- Consumul de alimente și băuturi, precum și fumatul, în timpul utilizării produsului este interzis.

**13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.  
Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

**14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL**

*Se va completa național*

**15. ALTE INFORMAȚII**

Flacon de 100 ml, 500 ml și 1000 ml sau bidon de 5000 ml.  
Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

## **Anexa IV**

### **Condiție pentru autorizațiile de punere pe piață**

Autoritățile naționale competente se vor asigura că următoarea condiție este îndeplinită de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață:

- Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să fundamenteze regimul de dozaj la iepuri ținând cont de distribuția actuală a CMI pentru patogenii țintă, de variabilitatea parametrilor farmacocinetici care rezultă din administrarea enrofloxacin cu apa de băut la grupuri de iepuri, în condiții de teren, și în scopul asigurării unui tratament eficient și durabil.
- Trebuie furnizate studii privind reducerea reziduurilor pentru orice regim de dozaj nou propus. Un regim de dozaj mai scurt sau mai redus decât regimul curent de 10 mg/kg timp de cinci zile trebuie să fie fundamentat prin date clinice noi.

Rezultatele acestor studii trebuie să fie furnizate autorităților relevante pentru a fi evaluate în termen de cel mult 18 luni de la emiterea deciziei Comisiei privind această procedură de sesizare.