

## **Anexo I**

**Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e requerentes/titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Áustria	Bayer Áustria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Áustria	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Áustria	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas (frangos de engorda, progenitores de frangos de engorda, aves poedeiras de substituição), perus
Áustria	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Áustria	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinha e perus
Bélgica	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bélgica	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bélgica	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Baixos	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bélgica	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Bélgica	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bélgica	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bélgica	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e coelhos
Bélgica	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Espanha	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bélgica	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bélgica	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemanha	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bulgária	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomay Bulgária	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira
Bulgária	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Bulgária	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bulgária	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanha	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Bulgária	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgária	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Bulgária	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgária	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Bulgária	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemanha	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bulgária	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Bulgária	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Países Baixos	Интерфлокс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Chipre	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Alemanha	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Solução para uso por via oral	Oral	Galinhas (frangos de engorda e aves poedeiras), perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Chipre	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Alemanha	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	Solução para uso por via oral	Oral	Frangos de engorda, aves de capoeira de criação, perus
Chipre	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso por via oral	Oral	Galinhas e coelhos
Chipre	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso por via oral	Oral	Galinhas e perus
República Checa	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e perus
República Checa	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk República Checa	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda, vitelos não ruminantes e suínos
República Checa	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 República Checa	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda, vitelos não ruminantes e suínos
República Checa	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra República Eslovaca	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Suínos, vitelos, galinhas (de engorda), perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
República Checa	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
República Checa	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus
República Checa	Ceva Animal Health Eslováquia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, República Eslovaca	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda, perus
República Checa	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanha	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
República Checa	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus
República Checa	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas – frangos de engorda e perus
Dinamarca	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemanha	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Dinamarca	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemanha	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira, não poedeiras
Estónia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Estónia	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanha	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Estónia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polónia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Bovinos (vitelos), suínos, galinha (de engorda), gatos, cães
Estónia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estónia	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira
França	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos França	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, perus e coelhos
França	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Espanha	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
França	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus
França	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus
França	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
França	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval França	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas (frangos de engorda, aves poedeiras de substituição, progenitores de frangos de engorda) e perus
França	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus
França	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas (frangos de engorda, aves poedeiras de substituição, progenitores de frangos de engorda) e coelhos



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Alemanha	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Alemanha	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Alemanha	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Alemanha	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemanha	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Alemanha	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Alemanha	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas (frangos de engorda, progenitores de frangos, frangas), coelhos
Alemanha	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Baixos	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Alemanha	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	Enro-K 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Alemanha	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Alemanha	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Alemanha	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Alemanha	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Alemanha	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Grécia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemanha	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e perus
Grécia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemanha	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e perus
Grécia	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex França	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e perus
Grécia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e perus
Grécia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Grécia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e coelhos
Grécia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos
Grécia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas - frangos de engorda e perus
Grécia	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Espanha	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Hungria	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Hungria	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Hungria	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polónia	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Suínos, bovinos (vitelos), frangos de engorda, cães, gatos
Hungria	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hungria	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Hungria	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Espanha	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas
Hungria	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Hungria	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas, suínos e perus
Hungria	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Hungria	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus
Hungria	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Hungria	Ganadexil Enrofloxacina belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Hungria	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Hungria	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Hungria	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Hungria	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos
Hungria	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Hungria	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas
Hungria	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Hungria	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Hungria	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Hungria	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Hungria	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Spectron 100 mg/ml belsőleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Hungria	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanha	Syvaquinol 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Irlanda	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Irlanda	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Irlanda	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas (frangos de engorda, progenitores de frangos de engorda, aves poedeiras de substituição), perus
Irlanda	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Espanha	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Irlanda	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Espanha	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Irlanda	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Irlanda	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Irlanda	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Irlanda	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Irlanda	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Países Baixos	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Irlanda	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemanha	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Irlanda	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Bélgica	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Itália	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Itália	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Itália	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Itália	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Itália	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, perus, pintadas, patos, faisões, codornizes, coelhos
Itália	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, França	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécies-alvo
Itália	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, coelhos
Itália	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, coelhos
Itália	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, coelhos
Itália	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Itália	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Itália	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, perus, coelhos
Letónia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Letónia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Letónia	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Letónia	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Letónia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Letónia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanha	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas
Letónia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polónia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Vitelos, suínos, cães, gatos, galinhas (de engorda), pombos
Lituânia	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Espanha	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Lituânia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polónia	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, bovinos, suínos, pombos, cães e gatos
Lituânia	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hungria	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécies-alvo
Lituânia	PPHU "INEX" Partnership, ul. Bialostocka 12, 11-500 Giżycko Polónia	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, perus, pombos, bovinos, suínos, cães e gatos
Lituânia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas pauščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira
Lituânia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Lituânia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Luxemburgo	Bayer Bélgica J.E. Mommaertslaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Luxemburgo	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Luxemburgo	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanha	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanha	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Malta	Aerden L V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Bélgica	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Roménia	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Eslováquia	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Países Baixos	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Baixos	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Países Baixos	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Países Baixos	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Países Baixos	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Países Baixos	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Países Baixos	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemanha	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Polónia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżonowska 21, 58-260 Bielawa Polónia	Enrofloksacyna 10% płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Polónia	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Polónia	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução oral	Oral	Bovinos, suínos, cães, galinhas, perus e pombos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Polónia	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Polónia	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral para uso na água de bebida	Oral	Suínos, galinhas (de engorda e galinhas poedeiras) e pombos
Polónia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanha	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas
Polónia	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Polónia	Enrocín 10% Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Solução oral	Oral	Galinhas e pombos
Polónia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Polónia	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, perus e pombos
Polónia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polónia	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas, bovinos, suínos, cães, gatos e pombos
Polónia	Scan Vet Polónia Sp. z o.o. Skierszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Polónia	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus (de engorda); pombos não destinados a consumo humano

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Polónia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Polónia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Polónia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Polónia	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Polónia	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e coelhos
Polónia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus
Polónia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus
Polónia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas (frangos de engorda, aves poedeiras de substituição, progenitores de frangos de engorda), coelhos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Polónia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral para uso na água de bebida	Oral	Galinhas (frangos de engorda, aves poedeiras de substituição, progenitores de frangos de engorda) e coelhos
Portugal	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a administrar na água de bebida	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos
Portugal	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a administrar na água de bebida	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos
Portugal	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugal	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Portugal	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos, Farmacêuticos e Cosméticos, SA Av. Infante D. Henrique nº333 H 3º Piso Esc. 41 1800-282 Lisboa Portugal	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos
Portugal	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugal	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas
Portugal	Calier Portugal, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugal	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/ 1L	Solução oral.	Oral	Galinhas (de engorda)
Portugal	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugal	COLMYC-P solução oral 10% para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda
Portugal	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Espanha	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Frangos de engorda



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Espanha	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira
Roménia	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari Roménia	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Roménia	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Solução oral	Oral	Aves de capoeira e suínos
Roménia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemanha	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Espanha	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	Krka d.d. Novo mesto, Smarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Espanha	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Roménia	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hungria	Enrocin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Espanha	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (galinhas)
Roménia	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Roménia	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Espanha	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Roménia	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex França	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (frangos de engorda, progenitores de galinhas, perus, progenitores de perus)
Roménia	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Roménia	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira, suínos
Roménia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira, coelhos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Roménia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polónia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (de engorda), bovinos (vitelos), suínos
Roménia	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipești de Padure, Jud. Prahova, Roménia	Enrofloxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Vitelos, borregos, cabritos, leitões, aves de capoeira, cães, gatos
Roménia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Eslováquia	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Eslováquia	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral para uso na água de bebida	Oral	Suínos, vitelos, borregos, cabritos, aves de capoeira (galinhas e perus)
Eslováquia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus
Eslováquia	Ceva Animal Health Eslováquia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Eslováquia	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Eslováquia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanha	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Eslováquia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida	Oral	Galinhas e perus
Eslováquia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Eslovénia	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Eslovénia	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Eslovénia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Eslovénia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Eslovénia	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Eslovénia	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Eslovénia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne França	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Espanha	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Espanha	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Espanha	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Espanha	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (de engorda)
Espanha	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Espanha	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas (de engorda)
Espanha	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanha	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas (de engorda)
Espanha	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Espanha	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas e perus
Espanha	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Espanha	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Espanha	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Espanha	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas (de engorda)
Espanha	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanha	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas (de engorda)

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Espanha	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Espanha	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas (de engorda)
Espanha	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas (de engorda)
Espanha	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanha	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos
Espanha	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanha	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas – frangos de engorda e coelhos
Espanha	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Espanha	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Galinhas - frangos de engorda e coelhos
Espanha	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Espanha	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrado para solução oral	Oral	Galinhas e perus
Espanha	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução para uso na água de bebida.	Oral	Galinhas (frangos de engorda, aves poedeiras de substituição, progenitores de frangos de engorda) e coelhos
Espanha	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanha	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (de engorda)
Espanha	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanha	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Aves de capoeira (frangos e perus de engorda), coelhos
Espanha	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanha	HIPRALONA ENRO-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Aves de capoeira (frangos e perus de engorda), coelhos
Espanha	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Espanha	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (de engorda)
Espanha	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Espanha	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (de engorda)

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Espanha	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Espanha	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (frangos de engorda, aves poedeiras de substituição, progenitores de frangos de engorda e perus)
Espanha	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Espanha	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (de engorda)
Espanha	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Espanha	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral a ser administrada através da água de bebida	Oral	Aves de capoeira (de engorda)
Espanha	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5ª 08017 Barcelona Espanha	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Aves de capoeira (frangos de engorda e progenitores de frangos de engorda)
Suécia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Alemanha	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solution para uso em água	Oral	Aves de capoeira
Suécia	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Alemanha	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Reino Unido	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Reino Unido	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Reino Unido	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Eslovénia	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Reino Unido	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus
Reino Unido	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanha	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas Coelhos
Reino Unido	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanha	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução oral	Oral	Galinhas e perus

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos**

# Resumo da avaliação científica de todos os medicamentos veterinários contendo enrofloxacinina para administração na água de bebida a galinhas e/ou perus (*ver Anexo I*)

## 1. Introdução

A enrofloxacinina é um agente quimioterapêutico sintético da classe dos derivados de ácido carboxílico da fluoroquinolona. Apresenta atividade antibacteriana contra um amplo espectro de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. A sua atividade bactericida inibe a ADN girase bacteriana. A enrofloxacinina destina-se apenas a utilização veterinária. As fluoroquinolonas são reconhecidas como antimicrobianos criticamente importantes a nível veterinário no tratamento da colibacilose septicémica e da doença respiratória crónica em aves de capoeira.

Os medicamentos veterinários sob a forma de soluções orais contêm 50 mg, 100 mg ou 200 mg de enrofloxacinina por ml para uso na água de bebida. Todos os medicamentos são administrados na dose de 10 mg de enrofloxacinina por kg de peso corporal (pc).

Na sequência do procedimento de consulta (EMEA/V/A/067) ao abrigo do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, a informação do medicamento completa do medicamento «pioneiro» «Baytril 10% Solução oral» e nomes associados foi harmonizada com a Decisão da Comissão datada de 8 de outubro de 2012<sup>1</sup>.

Durante o supramencionado procedimento de consulta ao abrigo do artigo 34.º para Baytril 10% solução oral e nomes associados, tornou-se claro que algumas das indicações para uso nas espécies-alvo galinhas e perus não eram consistentes com os princípios da utilização responsável dos medicamentos veterinários antimicrobianos e, por conseguinte, tais indicações foram eliminadas da informação do medicamento harmonizada. Além disso, o CVMP concluiu que são insuficientes os dados para otimizar o regime posológico para o tratamento da *Escherichia coli* em galinhas e/ou perus.

O Reino Unido constatou também que os intervalos de segurança para soluções orais contendo enrofloxacinina variam entre os Estados-Membros, de 3 a 15 dias no caso das galinhas e 3 a 13 dias no caso dos perus. Por conseguinte, a 18 de outubro de 2012, o Reino Unido apresentou à Agência Europeia de Medicamentos uma notificação de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, relativamente a todos medicamentos veterinários contendo enrofloxacinina para administração na água de bebida a galinhas e/ou perus. Solicitou-se ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) que considerasse as indicações, os regimes posológicos e os intervalos de segurança para galinhas e perus para assegurar a segurança do consumidor, um tratamento eficaz em galinhas e perus, bem como uma redução do risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana à enrofloxacinina.

## 2. Discussão

### Questões de eficácia

#### Galinhas

##### *Mycoplasma spp*

Foram submetidas onze referências, duas das quais datadas pós-2000, para suportar a indicação para *Mycoplasma spp*. A maioria dos estudos utilizou uma inoculação experimental com *M.gallisepticum*. Demonstram que 10 mg/kg pc de enrofloxacinina foi eficaz na redução da mortalidade e morbilidade,

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Baytril\\_10/vet\\_referral\\_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Baytril_10/vet_referral_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)

tendo-se observado uma redução do reisolamento do agente patogénico até 4 semanas após a inoculação. Um estudo demonstrou igualmente que a administração contínua do medicamento a 10 mg/kg pc foi melhor do que a administração intermitente da mesma taxa de dose. O relatório mais recente (Reinhardt et al 2005)<sup>2</sup> demonstrou que, mesmo com o tratamento com a enrofloxacina a 10 mg/kg pc, o agente patogénico não foi erradicado e quando as aves foram colocadas sob tensão até 3 meses após a inoculação inicial, o *M.gallisepticum* foi reativado.

Em condições de terreno, o Micoplasma faz tipicamente parte de uma infeção mista. Por conseguinte, pode ser difícil demonstrar a eficácia no terreno para esta indicação. Depois de infetadas, as aves podem continuar a ser portadoras e, embora possam aliviar os sinais clínicos e lesões, os antibióticos não eliminam a infeção. Os programas de controlo destinam-se a eliminar a infeção da população reprodutora.

Os *Mycoplasma spp* são raramente incluídos nos esquemas de supervisão e monitorização, sendo difícil encontrar evidência de resistência disseminada na UE ou ausência de eficácia da dose no tratamento da micoplasmose. Foram fornecidas duas referências que demonstram que, em 1993, a concentração inibitória mínima (CIM) da enrofloxacina a isolados de *M.gallisepticum* foi de 0,0125-0,1 µg/ml e, no caso do *M.synoviae*, foi de 0,0125-0,8 µg/ml, sendo que, em 1997, a CIM para isolados de *M.gallisepticum* foi de 0,025-1,0 µg/ml e, no caso de *M.synoviae*, foi de 0,05-0,5 µg/ml. Com base no limite da resistência  $\geq 2$  µg/ml do CLSI (*Clinical Laboratory and Standards Institute*), uma notificação mostra que o intervalo superior de CIM de *M.synoviae* aumentou adicionalmente para 2/4 µg/ml em 2008 nos Países Baixos, com uma resistência observada de 11,7%. Embora não seja possível comparar métodos diretamente, existe evidência de emergência de suscetibilidade reduzida com o passar do tempo. Deve ser tido em conta que os níveis de enrofloxacina nos pulmões de galinhas foram notificados de forma consistente como correspondendo a 0,88 µg/g após o tratamento de galinhas com enrofloxacina a 10 mg/kg pc. Isto indica que não se alcançam níveis adequados no tecido pulmonar em termos de eficácia contra *Mycoplasma spp* com uma CIM  $\geq 1$  µg/ml.

Apesar de existirem algumas deficiências em estudos clínicos individuais, foram apresentados dados suficientes para suportar as indicações para *M.synoviae* e *M.gallisepticum* em galinhas. Os dados não justificam de forma conclusiva a taxa de dose proposta contra a espécie indicada de micoplasma. Embora exista alguma evidência de desenvolvimento de resistência no Micoplasma, estes organismos são raramente incluídos em esquemas de supervisão, sendo difícil encontrar evidência de resistência disseminada na UE ou falta de eficácia da dose. Por conseguinte, para realçar este risco, deve ser acrescentada uma advertência na Secção 4.5 dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) indicando que foi identificada resistência no *M.synoviae* na UE. Deve ser acrescentada uma advertência adicional na secção 4.4 dos RCM para informar que o tratamento das infeções por micoplasma pode não erradicar o organismo.

#### *A.paragallinarum*

Foram submetidos dois estudos para suportar a indicação para *A.paragallinarum*, um utilizando uma infeção experimental e um estudo no terreno. Taxas de dose inferiores a 8,3 mg/kg pc foram altamente eficazes e o estudo da CIM indicou que o *A.paragallinarum* é altamente suscetível à enrofloxacina. Ainda que os dois estudos tenham sido realizados há cerca de 25 anos, existem dados suficientes que suportam a indicação para *A.paragallinarum* na taxa de dose proposta. As terapêuticas alternativas incluem amoxicilina, eritromicina, tetraciclina e sulfonamidas, embora na Ásia tenha sido notificada resistência a aminoglicosídeos e macrólidos, a qual pode ser transmitida por plasmídeos. Por conseguinte, existe uma justificativa para a existência de um tratamento de segunda linha.

---

<sup>2</sup> Reinhardt A.K., Gautier-Bouchardon A.V., Gicquel-Bruneau M., Kobisch M., and Kempf I. (2005) Persistence of *Mycoplasma gallisepticum* in chickens after treatment with enrofloxacin without development of resistance. *Vet. Microbiol.* 106: 129-372.

### *P. multocida*

Foi submetido um estudo no terreno para suportar a indicação de *P. multocida* utilizando uma taxa de inclusão de 50 ppm. Foram submetidos testes de suscetibilidade com isolados fora da UE. Estes demonstraram a existência de um aumento gradual da CIM e da resistência ao longo dos últimos 10 anos. O estudo de referência realizado na UE esteve de acordo com estas conclusões, ainda que a CIM<sub>90</sub> tenha permanecido baixa a 0,03 µg/ml, no intervalo de 0,008 a 2 µg/ml (Wallman et al, 2007)<sup>3</sup>. Tomando em linha de conta os dados globais, a indicação para o tratamento de *P. multocida* em galinhas e perus justifica-se numa dose de 10 mg/kg pc durante 3 a 5 dias. Os tratamentos alternativos incluem amoxicilina, tetraciclina, macrólidos e sulfonamidas. Um relatório da autoria de Sellyei et al, 2009<sup>4</sup>, indicou que, apesar de os isolados de *P. multocida* serem suscetíveis aos antimicrobianos mais amplamente utilizados, foi detetada uma resistência marcada a sulfonamidas, tetraciclina, quinolonas de primeira geração e aminoglicosídeos. Além disso, a *P. multocida* causa uma doença aguda, grave e altamente contagiosa em aves de capoeira. Por conseguinte, existe uma justificativa para a existência de um tratamento de segunda linha para este agente patogénico.

### *E. coli*

Foi submetido um número considerável de estudos e referências para suportar a indicação de *E. coli*. Todos menos quatro estudos foram realizados com uma infeção experimental por *E. coli*. Os estudos foram realizados principalmente entre 1985 e 1998 e não demonstraram de forma conclusiva uma eficácia ótima com uma taxa de dose de 10 mg/kg pc. A CIM da estirpe de desafio foi de 0,06 µg/ml, quando notificada. As taxas de dose até 35,4 mg/kg em frangos jovens exibiram uma redução ótima da mortalidade e redução da taxa de reisolamento de *E. coli*. Estudos no terreno realizados em 1997-1998 demonstraram que uma taxa de inclusão de 50 ppm reduziu os sinais clínicos, mas o agente patogénico não foi eliminado. Um estudo no terreno adicional realizado na UE demonstrou que taxas de dose até 20,6 mg/kg pc controlaram os sinais, mais uma vez, mas não eliminaram o agente patogénico. Os estudos no terreno têm mais de 20 anos e os seus relatórios são limitados. Um outro estudo demonstrou que uma taxa de dose de 12,52 mg/kg pc administrada durante 3 dias controlou os sinais da doença, mas não eliminou o agente patogénico.

Dois estudos efetuados em 1997 e 2002 demonstraram ambos que, quando as aves eram infetadas com *E. coli* com suscetibilidade reduzida, CIM=0,5 µg/ml, a eficácia de 10 mg/kg de enrofloxacin diminuiu: os sinais clínicos não eram tão bem controlados e, num estudo, a taxa de mortalidade foi de cerca de 43%.

Num estudo datado de 2010, uma infeção experimental por *E. coli* não adquiriu resistência a partir de uma *E. coli* multirresistente pré-inoculada. O estudo mostrou que um isolado de *E. coli* adquiriu resistência da flora comensal das galinhas.

As fluoroquinolonas são reconhecidas como antimicrobianos criticamente importantes a nível veterinário no tratamento da colibacilose septicémica e da doença respiratória crónica em aves de capoeira com poucas alternativas eficazes. Por conseguinte, a indicação deve ser mantida. Contudo, com base nos dados submetidos, não é possível determinar uma taxa de dose ótima para o tratamento da *E. coli* em galinhas.

---

<sup>3</sup> Wallmann J., Schröer U., Kaspar H. (2007) Quantitative resistance level (MIC) of bacterial pathogens (Escherchia coli, Pasteurella multocida, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella sp., Staphylococcus aureus) isolated from chickens and turkeys: National resistance monitoring by the BVL 2004/2005

<sup>4</sup> Sellyei B Varga Z Szentesi-Samu K Kaszanyitzky E Magyar T (2009) Antimicrobial susceptibility of Pasteurella multocida isolated from swine and poultry Acta Vet Hung 57 (3): 357-67

## Perus

Foram fornecidas três referências para justificar que a farmacocinética da enrofloxacina em perus é extremamente semelhante à das galinhas. Ainda que escassos, os dados demonstram que, embora a AUC seja superior nos perus, os níveis pulmonares e a Cmax plasmática são semelhantes.

### Mycoplasma spp

Foram submetidos dois estudos experimentais e um estudo no terreno para suportar a indicação de *Mycoplasma* spp em perus. Estes estudos foram realizados há pelo menos 25 anos. O estudo no terreno replicou a situação que ocorreria: uma infecção mista que incluía *Mycoplasma* spp. Os estudos demonstraram que uma dose de 10 mg/kg pc ao longo de 5 dias controlou os sinais clínicos no terreno, mas reduziu apenas a taxa de reisolamento; contudo, em infecções experimentais graves, taxas de dose de 35 e 66 mg/kg pc reduziram a mortalidade e a gravidade dos achados patológicos.

Existem dados adequados que suportam a indicação de *Mycoplasma* spp em perus, com base no facto de que esta é considerada uma espécie menor, sendo possível proceder a uma extrapolação a partir dos dados nas galinhas.

### P.multocida

Foram submetidos quatro estudos experimentais que utilizaram uma diversidade de doses diferentes para suportar a indicação para *P.multocida* em perus. Taxas de dose tão baixas quanto 1,5 mg/kg pc até taxas de dose de 13,02 mg/kg pc foram bem-sucedidas no controlo da mortalidade e morbidade. Tomando todos os dados em linha de conta, a indicação para o tratamento de *P.multocida* em perus é aceitável numa dose de 10 mg/kg pc durante 3 a 5 dias.

### E.coli

Foram submetidos dois estudos experimentais e dois estudos no terreno para suportar a indicação para *E.coli*. Os estudos no terreno eram antigos, e métodos e relatórios fracos significam que os resultados não podem ser considerados como dados de suporte da taxa de dose. No estudo de laboratório, mais recente (2007), que simulou as condições no terreno, procedeu-se à administração a perus de enrofloxacina a 10 mg/kg pc durante 5 dias. Contudo, não se investigou a taxa de reisolamento. Esta taxa de dose controlou os sinais da doença. O estudo experimental de 2009 (que utilizou um isolado suscetível de *E.coli*) demonstrou que uma dose diária de 10 mg/kg pc durante 5 dias foi mais eficaz no controlo da doença e na redução do reisolamento da *E.coli* em comparação com a dose total (50 mg/kg pc) administrada ao longo de um período de 20 horas, quando se detetou *E.coli* na traqueia 4 dias após o início do tratamento.

Embora os dados fornecidos não sejam suficientes para suportar o regime posológico de forma conclusiva, considerando que a colibacilose é uma doença muito frequente nos perus, e dada a importância das fluoroquinolonas no seu tratamento, concordou-se que a indicação e o regime posológico devem permanecer nos RCM dos medicamentos em questão.

## **Resistência antimicrobiana nos agentes patogénicos visados**

Na Europa, existem diversos antimicrobianos autorizados para o tratamento da colibacilose em galinhas e perus (apramicina, clorotetraciclina, colistina, difloxacina, doxiciclina e sulfadiazina + trimetoprim), mas a multirresistência disseminada da *E.coli* patogénica levou a um uso extensivo da enrofloxacina. Habitualmente, a resistência às fluoroquinolonas surge espontaneamente, devido a mutações pontuais que resultam em substituições de aminoácidos dentro das subunidades gyrA, gyrB, parC ou parE da topoisomerase, uma expressão diminuída das porinas da membrana exterior ou uma sobre-expressão das bombas de efluxo multifármacos.

Os dados relativos à CIM foram fornecidos para a enrofloxacinina contra os agentes patogénicos-alvo (*E.coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*) isolados de infeções do trato respiratório ou septicemia em aves de capoeira. Os dados apresentados mostram que as CIM da *E.coli* têm vindo a aumentar nos últimos 20 anos, sendo que o regime posológico aprovado poderá já não ser o ideal.

As taxas de resistência na *E.coli* de galinhas e perus são notificadas como baixas no estudo da autoria de Wallman, em 2007, no qual se utilizou um limite clínico  $\geq 2$  mg/l e a resistência foi determinada como sendo de até 4,6% em isolados de 2004 a 2005. Contudo, segundo o relatório EFSA/ECDC (2012)<sup>5</sup> a resistência à ciprofloxacina em isolados indicadores de *E.coli* obtidos em galinhas é descrita como moderada a alta, numa taxa de 47%. É necessário ter em conta que esta taxa de resistência se baseia em valores epidemiológicos de *cutoff* para estirpes não patogénicas. O artigo da autoria de Jong et al<sup>6</sup>, 2012 cita dados da EASSA 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, chegando aos 5,9% em 2005-2006. O artigo declara que os valores altos relativos a 2005-2006 se deveram ao nível alto de resistência em Espanha (24%), o qual não foi incluído em relatórios referentes a 1999-2000. Neste artigo, a resistência clínica foi avaliada com base no limite do CLSI para ciprofloxacina  $\geq 4$  mg/l. As taxas de diminuição da suscetibilidade da *E. coli* à ciprofloxacina (baseadas num "cutoff" epidemiológico de 0,06 mg/l) corresponderam a 19,3% em 1999-2000 e a 33,5% em 2005-2006.

Foi apresentada a suscetibilidade aos isolados de *E.coli* predominantemente da Alemanha enquanto parte da monitorização da resistência GermVet 2008<sup>7</sup> e 2009<sup>8</sup> e Germap 2010<sup>9</sup> durante 2004-2009. Os isolados provinham de casos de infeções do trato respiratório ou septicemia das aves de capoeira. Utilizou-se o limite do CLSI  $\geq 2$  mg/l. No total, cerca de 2000 isolados de frangos, perus e galinhas poedeiras demonstraram que o intervalo global da CIM correspondeu a 0,015- $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$ , com até 8,7% de resistência. A CIM<sub>90</sub> foi determinada como 0,5  $\mu\text{g/ml}$  na maioria das referências.

Num estudo recente da Itália, Russo *et al.* (2012)<sup>10</sup> descobriram que 30,34% dos oitenta e nove isolados de APEC (*E. coli* patogénico aviário) oriundos de perus eram classificados como resistentes à enrofloxacinina e 40,45% como medianamente resistentes, com um limite de 2  $\mu\text{g/ml}$ .

A enrofloxacinina está associada a uma ação bactericida dependente da concentração e, por conseguinte, as relações AUC<sub>0-24h</sub>/CIM e C<sub>max</sub>/CIM são consideradas indicadores de eficácia. Foi proposto que as relações AUC<sub>0-24h</sub>/CIM e C<sub>max</sub>/CIM  $>100$  e  $>8$ , respetivamente, são preditivas do resultado clínico das fluoroquinolonas.

---

<sup>5</sup> European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi: 10.2903/j.efsa.2012.2598. Available online at [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> GermVet (2008) Kaspar H., Römer A., Steinacker U., Mankertz J., Gowik P., Dombrowski S., Banspach N.; Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2008, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-0348-0422-6 [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09\\_Untersuchungen/Archiv\\_berichte\\_Resistenzmonitoring/Bericht\\_Resistenzmonitoring\\_2008.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/Archiv_berichte_Resistenzmonitoring/Bericht_Resistenzmonitoring_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=3)

<sup>8</sup> GermVet (2009) Kaspar H., Römer A., Steinacker U., Mankertz J., Gowik P., Dombrowski S., Banspach N.; Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2009, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-0348-0504-9. [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09\\_Untersuchungen/Bericht\\_Resistenzmonitoring\\_2009.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/Bericht_Resistenzmonitoring_2009.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>9</sup> GERMAP (2010) Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-00-031622-7. [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08\\_PresseInfothek/Germap\\_2010.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>10</sup> Russo, E., Lucatello, L., Giovanardi, D., Cagnardi, P., Ortali, G., Di Leva, V., Montesissa, C. (2012). Approved medication of water with enrofloxacin to treat turkey colibacillosis: Assessment of efficacy using a PK/PD approach. Vet Microbiol, 161, 206-212.

Quando administrada continuamente na água de bebida (com base numa dose diária de 10 mg/kg pc), as concentrações plasmáticas em estado estacionário ( $C_{ss}$ ) para a enrofloxacin corresponderam a  $0,33 \pm 0,04 \mu\text{g/ml}$  em perus e  $0,56 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  em galinhas. Considerando a variabilidade interindividual que rodeia os valores  $C_{ss}$  e o facto de diversos estudos citarem valores de  $\text{CIM}_{90}$  para a enrofloxacin contra a *E. coli* de 0,5-1  $\mu\text{g/ml}$ , é possível que concentrações plasmáticas superiores à  $\text{CIM}$  não sejam atingidas em todos os indivíduos contra todos os isolados.

Foi fornecida uma análise farmacocinética/farmacodinâmica abrangente. Esta demonstrou que, quando a enrofloxacin é doseada como uma dose oral única de 10 mg/kg pc contra um isolado de *E. coli* menos suscetível com  $\text{CIM}$  de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , em galinhas, a relação  $\text{AUC}/\text{CIM}$  foi de 28,8 e, em perus, a relação  $\text{AUC}/\text{CIM}$  foi de 32,2. Quando são considerados níveis pulmonares no local da infeção da enrofloxacin de 0,84  $\mu\text{g/g}$ , contra o mesmo agente patogénico, a relação  $C_{\text{max}}/\text{CIM}$  é significativamente inferior ao valor clinicamente preditivo de 8.

Um estudo da autoria de Haritova *et al* (2011)<sup>11</sup> demonstrou que, quando galinhas infetadas por *E. coli* O78/H12 ( $\text{CIM}$  de 0,01  $\mu\text{g/ml}$ ) foram tratadas com 10 mg/kg pc ou 50 mg/kg pc de enrofloxacin durante 3 dias, ambas as taxas de dose controlaram os sinais clínicos mas, até 25 dias após a infeção, o agente patogénico continuou reisolado no baço no grupo de 50 mg/kg pc, em comparação com o reisolamento dos pulmões, fígado, coração e baço no grupo de 10 mg/kg pc. Num estudo anterior, a Concentração Bactericida Mínima (CBM) de 0,06  $\mu\text{g/ml}$  e as concentrações de prevenção de mutantes (CPM) de 4  $\mu\text{g/ml}$  foram determinadas para esta estirpe patogénica O78/H12. Existe uma ampla janela de seleção de mutantes entre 0,06 e 4  $\mu\text{g/ml}$  que suporta o facto de não ter sido possível erradicar a estirpe patogénica após o tratamento, mesmo com uma dose alta de enrofloxacin.

Além das janelas de seleção de mutantes, outras funcionalidades da enrofloxacin também promovem a seleção de estirpes resistentes. Por exemplo, cerca de 25 a 35% de enrofloxacin, em qualquer ponto temporal determinado, são metabolizados em ciprofloxacina, o que resulta em concentrações subterapêuticas de ciprofloxacina, que poderão ser selecionadas para estirpes resistentes, bem como resistência cruzada.

Um estudo recente da autoria de Russo *et al* (2012) utilizou técnicas modernas de medição de níveis plasmáticos após a administração intermitente de enrofloxacin em água de bebida para perus a 10 mg/kg pc. A  $C_{\text{max}}$  foi determinada como correspondendo aproximadamente a 0,67  $\mu\text{g/ml}$  em aves saudáveis e 0,54  $\mu\text{g/ml}$  em aves doentes infetadas com APEC, e  $\text{AUC}_{0-24}$  como 7,4 mg/h/l em aves saudáveis e 7,7 mg/h/l em aves doentes. Os valores da  $\text{CIM}_{50}$  e  $\text{CIM}_{90}$  dos isolados de *E. coli* foram de 1 e 32 mg/l, respetivamente, o que resulta em parâmetros de  $C_{\text{max}}/\text{CIM}$  e  $\text{AUC}/\text{CIM}$  consideravelmente inferiores aos limites para as fluoroquinolonas.

O método da administração antimicrobiana através da água de bebida aumenta a pressão de seleção da resistência devido à variabilidade na ingestão e, por conseguinte, a farmacocinética na população inteira. Para ser possível recomendar um regime posológico, é necessário investigar a variabilidade populacional e o impacto da doença nos parâmetros farmacocinéticos. A resposta clínica é igualmente afetada pela variabilidade farmacodinâmica (resposta do hospedeiro e distribuição populacional dos valores  $\text{CIM}$  para o agente patogénico-alvo). Toutain, 2006<sup>12</sup>, afirma que o regime posológico ótimo para os antibióticos deve ser um "regime posológico populacional" destinado a garantir a exposição adequada da maioria (90%) dos animais numa população específica e, tanto quanto possível, limitar a subexposição de alguns indivíduos ao medicamento e, deste modo, limitar o risco de emergência da resistência.

---

<sup>11</sup> Haritova, A., V. Urumova, M. Lutckanov, V. Petrov, and L. Lashev. 2011. Pharmacokinetic-pharmacodynamic indices of enrofloxacin in *Escherichia coli* O78/H12 infected chickens. *Food and Chemical Toxicology* 49:1530-1536

<sup>12</sup> Population PK and PK/PD investigations and Monte Carlo simulations for a rational dose regimen. Toutain PL. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006 (29) Suppl 1, 19-21.



Além disso, recentemente, foram desenvolvidos os conceitos farmacocinéticos/farmacodinâmicos que utilizam a hipótese da janela de seleção de mutantes para elaborar um regime posológico capaz de limitar a emergência de organismos resistentes (Drlica & Zhao, 2007)<sup>13</sup>.

Por conseguinte, é proposta a elaboração de um novo regime posológico que tome em linha de conta a evolução do perfil de suscetibilidade da *E. coli* na medida em que a enrofloxacin foi autorizada pela primeira vez em aves de capoeira, e novos conceitos farmacocinéticos/farmacodinâmicos destinados a limitar o desenvolvimento de resistência em agentes patogénicos-alvo.

### **Resistência antimicrobiana em bactérias transmitidas pelos alimentos**

O metabolito ativo da enrofloxacin, a ciprofloxacina, é considerado um antibiótico criticamente importante para uso na medicina humana.

Foi fornecida uma revisão abrangente de dados relativos à resistência em *E.coli*, *Salmonella* sp e *Campylobacter* spp (bactérias que afetam a saúde humana) derivados de isolados de aves dos Estados-Membros da UE durante 2002-2009.

#### *E.coli*

Os dados recolhidos em programas de supervisão da UE demonstraram que os níveis de resistência em *E.coli* à enrofloxacin variaram entre 0 e 47%, dependendo do Estado-Membro da UE onde os isolados foram obtidos. A suscetibilidade diminuída variou a partir de cerca de 10-50%. De acordo com o relatório de resumo da EFSA, 2010<sup>14</sup>, o nível de resistência (definido por valores epidemiológicos de *cutoff*) à ciprofloxacina em isolados indicadores (comensais) de *E.coli* a partir de frangos de engorda foi de 29%.

Num estudo recente da Itália, Russo *et al.* (2012) descobriram que 30,34% dos oitenta e nove isolados de APEC (*E. coli* patogénico aviário) oriundos de perus eram classificados como resistentes à enrofloxacin e 40,45% como medianamente resistentes, com um limite de 2 µg/ml. Embora, de um modo geral, a APEC seja considerada não patogénica nos humanos, existe evidência de que algumas estirpes podem constituir um potencial risco zoonótico.

Em termos de saúde pública, a principal preocupação no que se refere à *E.coli* é o potencial para transferir genes de resistência de *E.coli* comensal em aves de capoeira para estirpes bacterianas potencialmente patogénicas no Homem. A questão da *E.coli* tem vindo a mudar, com evidência de *E. coli* (CTX-M1) ESBL de aves de capoeira em produtos de carne processada e com a crescente prevalência humana de infeções CTX-M1 ESBL. Atualmente, desconhece-se se a utilização da enrofloxacin está associada à seleção e disseminação de CTX-M1, mas a *E. coli* ESBL (Beta-Lactamases de Largo Espectro) pode também ser resistente às fluoroquinolonas.

#### *Salmonella* spp

Os dados submetidos demonstram que os programas de controlo da *Salmonella* implementados nos últimos 20 anos reduziram a prevalência da *Salmonella* não tifoidal em aves de capoeira. Nas estirpes que foram isoladas, a resistência à ciprofloxacina estava ausente. A suscetibilidade reduzida é detetada (11,3-49,4%) há anos, com base num limite  $\geq 4$  µg/ml e uma CIM de tipo não selvagem  $\geq 0,12$  µg/ml. De acordo com o relatório de resumo da EFSA, 2010, 24% dos isolados de *Salmonella* spp obtidos em explorações de aves poedeiras, reprodutoras e frangos foram resistentes (definidos por valores

---

<sup>13</sup> Drlica, K., e X. Zhao. 2007. Mutant selection window hypothesis updated. *Clinical Infectious Diseases* 44:681-688.

<sup>14</sup> European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi: 10.2903/j.efsa.2012.2598. Available online at [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

epidemiológicos de *cutoff*) à ciprofloxacina. O parecer científico conjunto de ECDC/EFSA/EMA<sup>15</sup> considerou a resistência às fluoroquinolonas nas infeções por salmonela como de grande preocupação para a saúde pública, na medida em que a ciprofloxacina é o antimicrobiano de eleição para o tratamento de infeções graves ou invasivas de *Salmonella* nos seres humanos. Em outubro de 2012, na sequência de um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 34.º para o Baytril 10% Solução oral (EMEA/V/A/O67), a indicação para o tratamento das infeções por salmonela foi removida do RCM devido à falta de suporte para o regime posológico, sobretudo em termos de eliminação da infeção, e à legislação da UE relativamente aos programas de controlo nacionais para o controlo da salmonela em aves da capoeira, que declaram que os antimicrobianos não devem ser empregues, exceto em circunstâncias excecionais (Regulamento CE 1177/2006). Consequentemente, concluiu-se que a *Salmonella*, enquanto agente patogénico-alvo, deve ser também removida dos RCM de todos os medicamentos envolvidos neste procedimento de consulta.

### Campylobacter

De acordo com o relatório de resumo da EFSA, 2010, o nível de resistência (definido por valores epidemiológicos de *cutoff*) à ciprofloxacina em isolados de *Campylobacter jejuni* a partir de frangos de engorda foi de 47%, apesar da variabilidade entre Estados-Membros.

Numa revisão da autoria de Luangtongkum et al (2009)<sup>16</sup>, foi referido que se observou igualmente um aumento regular da resistência às fluoroquinolonas entre isolados de *Campylobacter* em muitos Estados-Membros da UE e que 17 a 99% das estirpes de *Campylobacter* de seres humanos e animais nesta região foram resistentes às fluoroquinolonas, com os níveis de resistência mais elevados notificados em Espanha.

Esta revisão declara que vários estudos demonstraram o rápido desenvolvimento de mutantes resistentes a fluoroquinolonas em galinhas originalmente infetadas com *C.jejuni* suscetível a fluoroquinolonas, mas tratadas com enrofloxacin. A população de mutantes continua a persistir, mesmo após a remoção da pressão de seleção, dado que a resistência às fluoroquinolonas mediada por mutações do *gyrA* pode ser mantida de forma estável em *Campylobacter* e possui uma adequação melhorada. Tem sido bastante grande a controvérsia sobre se a infeção por *Campylobacter* resistente a quinolonas está associada a consequências adversas para a saúde humana. No estudo da autoria de Evans et al (2009)<sup>17</sup> concluiu-se que, no Reino Unido, os seres humanos infetados por *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas não sofreram uma doença mais grave do que os infetados por *Campylobacter* suscetível, mesmo quando o uso de antimicrobianos é tomado em linha de conta. Contudo, os autores não emitiram qualquer opinião quanto a um eventual impacto em subgrupos específicos vulneráveis.

O CVMP teve em conta o impacto das infeções por bactérias transmitidas por alimentos resistentes a fluoroquinolonas na saúde humana devido à utilização de fluoroquinolonas em animais destinados à

<sup>15</sup> Joint Opinion on antimicrobial resistance focused on zoonotic infections. EFSA Journal 2009; 7(11):1372. - <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1372.pdf>

<sup>16</sup> Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue CM, Zhang Q (2009) Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol Mar*; 4(2): 189-200

<sup>17</sup> Evans MR, Northey G, Sarvotham TS, Rigby CJ, Hopkins AL, Thomas DR (2009) Short-term and medium-term clinical outcomes of quinolone-resistant *Campylobacter* infection. *Clinical Infectious Diseases* 48, 1500-1506.

<sup>15</sup> Smith KE Besser JM Hedberg CW Leano FT Bender JB Wicklund JH Johnson BP Moore KA Osterholm MT and the investigation team (1999) Quinolone resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota 1992-1998. *The New England Journal of Medicine* 340 (20) 1525-32

<sup>16</sup> Nelson JM Smith KE Vugia DJ Rabatsky-Her T Segler SD Kassenborg HD Zansky SM Joyce K Marano N Hoekstra RM Angulo FJ Prolonged diarrhea due to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* infection (2004) *J Infect Dis* 190 (6) 1150

<sup>17</sup> Engberg J Neimann J Moller Nielsen E Moller Aarestrup F Fussing V Quinolone resistant *Campylobacter* infections: Risk factors and clinical consequences (2004) *Emerg Infect dis* 10 (6) 1056-1063

produção de alimentos na UE numa Declaração Pública do CVMP (2007)<sup>18</sup>. As recomendações foram transportadas para a Estratégia do CVMP 2011-2015 e foram abordadas na consulta anterior ao abrigo do artigo 35.º relativamente a todos os medicamentos veterinários para espécies destinadas à produção de alimentos contendo quinolonas e/ou fluoroquinolonas como substâncias ativas (EMEA/V/A/049)<sup>19</sup> e na consulta atual.

### **Segurança das espécies-alvo**

Os dados relativos à tolerância obtidos em 2009 mostram que, com doses de 300 e 600 mg de enrofloxacin /kg pc administradas uma vez ou durante 5 dias em frangos de engorda com 21 dias, observou-se a ocorrência de diarreia e comportamento anormal, como relutância em movimentar-se, atividade motora reduzida e perturbação na coordenação dos movimentos. Na palpação das articulações examinadas e da superfície da cartilagem articular, não foram detetados achados anormais. A avaliação histopatológica quantitativa não revelou alterações substanciais nas cartilagens articulares examinadas em aves tratadas com doses até 100 mg/kg pc/dia. Observaram-se anomalias dependentes da dose no índice total de lesões da cabeça femoral, cêndilos femorais e cêndilos tibiais em aves que receberam  $\geq 50$  mg/kg pc/dia ao longo de 5 dias. Uma margem de pelo menos cinco vezes a dose recomendada foi considerada segura.

Um estudo adicional realizado pelos mesmos autores determinou que o tratamento com uma dose terapêutica de enrofloxacin por um período de tempo prolongado (até 35 dias) em frangos de engorda com 21 dias não causou artropatia em galinhas em crescimento e a toxicidade não é causada por efeitos cumulativos.

Estes dados fornecem informações relativamente às possíveis implicações de uma mudança do regime posológico na segurança da espécie-alvo.

### **Intervalos de segurança**

Foram fornecidos dados tanto proprietários como publicados destinados a criar um quadro da depleção de resíduos obtidos em tecidos comestíveis resultantes do tratamento com medicamentos veterinários contendo enrofloxacin e administrados por via oral, numa dose de 10 mg/kg pc/dia durante 5 dias consecutivos a galinhas e perus. Em ambas as espécies, os dados disponíveis são bastante variáveis em termos tanto de qualidade como de resultado.

Muito dos estudos submetidos não respeitaram a diretriz atual. Na verdade, alguns titulares das AIM forneceram apenas resumos dos dados que detêm, e não forneceram os detalhes do(s) método(s) analítico(s) empregue(s), os dados de validação dos métodos nem dados destinados a demonstrar a estabilidade das substâncias analisadas nas diversas matrizes durante a conservação entre a colheita de amostras e a análise, ou durante o processamento das amostras. Estas omissões contribuem para as incertezas que também surgem devido à variabilidade dos resultados dos estudos submetidos. Contudo, outros titulares das AIM forneceram estes dados e, como tal, os estudos fornecidos por estas empresas fornecem informações mais fiáveis que constituem a base para uma conclusão quanto à duração dos intervalos de segurança para a carne.

Embora os estudos fornecidos não sejam considerados como igualmente fiáveis, o CVMP tentou proceder a uma análise estatística «agregada» de todos os dados fornecidos por todos os estudos submetidos e constatou não ser possível aplicar este método, porque os parâmetros estatísticos

---

<sup>18</sup> CVMP Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007) (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/10/WC500005152.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf)

<sup>18</sup> Helms M Simonsen J Olsen KEP Molbak K (2005) Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry- based cohort study *J Infect Dis* 191 (9) 1570

<sup>19</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones\\_containing\\_medical\\_products/vet\\_referral\\_000039.jsp&mid=WCOb01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones_containing_medical_products/vet_referral_000039.jsp&mid=WCOb01ac05805c5170)

(definidos pelos testes de Bartlett, Shapiro-Wilk e ANOVA (ausência de ajuste)) demonstraram um desvio significativo da normalidade ( $p < 0,01$ ), ou seja, os dados não foram normalmente distribuídos e não mostraram homogeneidade na variância. Os dados eram demasiado variáveis para serem analisados deste modo, porque os estudos não eram suficientemente semelhantes e a influência de alguns aspetos da conceção do estudo não pôde ser tida em conta ao interpretar os achados. Estes aspetos incluem:

- Criação de aves usadas no estudo; crescimento mais rápido ou crescimento mais lento; metabolismo diferente;
- O tamanho e o peso das aves utilizadas nos estudos variaram consideravelmente e não estiveram correlacionados com a janela temporal calculada de cada estudo;
- O modo de administração; alguns estudos utilizaram administração por sonda (que melhora o rigor da dose, mas também afeta (potencialmente) o perfil metabólico da substância, dado que esta é, com efeito, uma dose de bólus e não uma dose contínua), alguns estudos utilizaram administração por água de bebida, conforme especificado nos RCM (o que pode conduzir a resultados mais variáveis, porque algumas aves bebem mais água medicada do que outras, mas é mais representativo do que acontece «no terreno»);
- Os fatores de correção baseados no rigor determinado do método analítico foram utilizados em alguns casos e não em outros;
- A maioria dos estudos fornecidos não respeitou as normas atuais, omitindo dados em bruto, dados de validação do método analítico e dados de estabilidade da conservação.

O CVMP considerou igualmente a possibilidade de existirem diferenças de formulação significativas entre os medicamentos que possam explicar a variabilidade do metabolismo e da depleção devido a potenciais diferenças na biodisponibilidade; contudo, as formulações de todos os medicamentos envolvidos são extremamente semelhantes, dado que contêm excipientes semelhantes. Todos os medicamentos são soluções aquosas e contêm um agente solubilizante, como hidróxido de potássio ou ácido acético, um conservante, como álcool benzílico, e são reconstituídos até ao volume com água. Deste modo, não existem indicações de que as diferenças a nível de formulação possam explicar a variabilidade observada entre os estudos fornecidos.

A variabilidade dos dados conduz a estimativas do intervalo de segurança para galinhas que variam entre 4 e 8 dias e entre 4 e 13 dias relativamente aos perus, dependendo de cada estudo individual. O Comité concordou ser adequado estabelecer os intervalos de segurança mais conservadores, derivados dos estudos mais bem realizados e comunicados, ou seja, 7 dias no caso das galinhas e 13 dias no caso dos perus. Os dados bibliográficos suportam também os intervalos de segurança mais longos. Esta proposta garantirá a segurança dos consumidores da carne e vísceras de galinhas e perus tratados com os medicamentos veterinários contendo enrofloxacin para administração através da água de bebida a galinhas e perus na dose recomendada de 10 mg/kg pc/dia durante 5 dias consecutivos.

### **3. Avaliação benefício-risco**

Foram submetidos dados adequados para suportar as indicações para *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarium*, *P.multocida* e *E.coli* em galinhas e *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* e *E.coli* em perus.

A indicação para o tratamento das infeções por salmonela deve ser retirada dos RCM devido à falta de sustentação para o regime posológico, sobretudo no que se refere à eliminação das infeções, e ainda devido à legislação da UE em termos de programas de controlo nacionais para o controlo das infeções

por salmonela em aves de capoeira, de acordo com a qual os antimicrobianos só devem ser utilizados em circunstâncias excepcionais (Regulamento CE 1177/2006).

Foi identificado um risco relativamente a uma taxa de dose insuficiente contra os agentes patogénicos-alvo, especialmente *E.coli*, tanto em galinhas como em perus. Tem sido demonstrado que tanto as CIM como as resistências têm vindo a aumentar na UE. O atual regime posológico para as infeções por *E. coli* não é considerado otimizado em termos de eficácia nem limitador do desenvolvimento de resistência neste agente patogénico-alvo. Por conseguinte, para tomar em linha de conta a evolução dos perfis de suscetibilidade da *E.coli* desde a primeira autorização da enrofloxacina em aves da capoeira, e os novos conceitos farmacocinéticos/farmacodinâmicos, é necessária uma análise farmacocinética/farmacodinâmica da população para otimizar o regime posológico.

Os intervalos de segurança devem ser definidos para 7 dias no caso das galinhas e para 13 dias no caso dos perus, de modo a garantir a segurança do consumidor na dose recomendada de 10 mg/kg pc/dia durante 5 dias consecutivos.

A relação benefício-risco global no caso dos medicamentos veterinários contendo enrofloxacina a serem administrados através da água de bebida a galinhas e/ou perus (ver Anexo I) é considerada positiva, sujeita às alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III) e, considerando a necessidade de obter dados adicionais para dar resposta aos problemas de saúde pública que levaram a este procedimento de consulta, sujeita à imposição das condições que afetam as Autorizações de Introdução no Mercado (ver Anexo IV).

A avaliação dos dados gerados no cumprimento destas condições deve ser levada a cabo pelo CVMP, no interesse de manter a abordagem harmonizada da UE alcançada por este procedimento de consulta, e considerando a importância de se obter um regime posológico ótimo para esta gama de produtos em toda a UE. A conclusão do CVMP relativamente à relação benefício-risco será revista em consonância com as disposições nestas condições.

## **Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento, das Rotulagens e dos Folhetos Informativos**

Considerando que:

- com base nos dados disponíveis, o CVMP concluiu que as indicações para *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarium*, *P.multocida* e *E.coli* em galinhas e *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* e *E.coli* em perus devem ser mantidas;
- devido à falta de sustentação para o regime posológico, sobretudo no que se refere à eliminação das infeções, e ainda devido à legislação da UE em termos de programas de controlo nacionais para o controlo das infeções por salmonela em aves de capoeira, de acordo com a qual os antimicrobianos só devem ser utilizados em circunstâncias excepcionais (Regulamento CE 1177/2006), o CVMP concluiu que a indicação para o tratamento das infeções por salmonela deve ser retirada dos Resumos das Características do Medicamento;
- com base nos dados disponíveis, o CVMP concluiu que o regime posológico atual para as infeções por *E. coli* não está otimizado em termos de eficácia nem limita o desenvolvimento de resistência neste agente patogénico-alvo;
- o CVMP concluiu que, para ter em conta a evolução dos perfis de suscetibilidade da *E.coli* desde a primeira autorização da enrofloxacina em aves da capoeira, e os novos conceitos

farmacocinéticos/farmacodinâmicos, o regime posológico deve ser otimizado para uma maior eficácia e para limitar o potencial para o desenvolvimento adicional de resistência em agentes patogênicos-alvo;

- com base nos dados disponíveis relativos à depleção de resíduos em galinhas e perus, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança de 7 dias para a carne e vísceras de galinhas e de 13 dias para a carne e vísceras de perus eram seguros;
- o CVMP concluiu que a relação benefício-risco geral é positiva para os medicamentos veterinários contendo enrofloxacinina a serem administrados através da água de bebida a galinhas e/ou perus (ver Anexo I), sujeita às alterações na informação do medicamento e às condições nas Autorizações de Introdução no Mercado;

o CVMP recomendou alterações dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos veterinários contendo enrofloxacinina a serem administrados através da água de bebida a galinhas e/ou perus (ver Anexo I do Parecer), de modo a alterar os Resumos das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos como estabelecido no Anexo III.

As condições das Autorizações de Introdução no Mercado são descritas no Anexo IV.

## **Anexo III**

### **Alterações nas secções relevantes dos Resumos das Características do Medicamento, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos**

## Resumo das Características do Medicamento

[Adicionar a todos os medicamentos e eliminar o texto existente:](#)

### 4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infeções causadas pelas seguintes bactérias suscetíveis à enrofloxacina:

#### Galinhas

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

#### Perus

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

[Adicionar a todos os medicamentos:](#)

### 4.3 Contraindicações

Não utilizar para profilaxia.

Não utilizar quando se sabe que ocorre resistência/resistência cruzada a (fluoro)quinolonas na exploração que se destina a ser sujeita a tratamento.

.....

[Adicionar a todos os medicamentos:](#)

### 4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

.....

O tratamento das infeções por *Mycoplasma spp* poderá não erradicar o organismo.

[Adicionar a todos os medicamentos:](#)

### 4.5 Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais de utilização em animais

Desde que a enrofloxacina foi autorizada para utilização pela primeira vez em aves de capoeira, tem-se assistido a uma redução disseminada da suscetibilidade da *E. coli* a fluoroquinolonas e à emergência de organismos resistentes. A resistência foi também notificada em *Mycoplasma synoviae* na UE.

[Adicionar a todos os medicamentos e eliminar o texto existente:](#)

### 4.9 Posologia e via de administração

#### Galinhas e perus

10 mg de enrofloxacina/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 crónicas progressivas. Caso não se obtenha qualquer melhoria clínica num período de 2 a 3 dias, deve ser considerada uma terapêutica antimicrobiana alternativa com base em testes de suscetibilidade.

[Alterar quando aplicável:](#)

### 4.11 Intervalo(s) de segurança

Galinhas: Carne e vísceras: 7 dias.

Perus: Carne e vísceras: 13 dias.



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

[Adicionar a todos os medicamentos e alterar quando aplicável:](#)

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** antibacterianos quinolonas e quinoxalinas, fluoroquinolonas.

**Código ATCvet:** QJ01MA90.

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Espectro antibacteriano

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

A suscetibilidade *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 foi comunicada como tendo origem em cinco fontes: (i) mutações pontuais dos genes codificadores da ADN girase e/ou topoisomerase IV levando a alterações da respetiva enzima, (ii) alterações da permeabilidade do medicamento em bactérias Gram-negativas, (iii) mecanismos de efluxo, (iv) resistência mediada por plasmídeos e (v) proteínas protetoras da girase. Todos os mecanismos conduziram a uma suscetibilidade reduzida das bactérias às fluoroquinolonas. É frequente a resistência cruzada dentro da classe de fluoroquinolonas dos antimicrobianos.

## Rotulagem

[Alterar quando aplicável:](#)

<b>8. INTERVALO DE SEGURANÇA</b>
----------------------------------

Galinhas: Carne e vísceras: 7 dias.

Perus: Carne e vísceras: 13 dias.

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

Não administrar a aves poedeiras de substituição no prazo de 14 dias do período de postura.

## Folheto informativo

Adicionar a todos os medicamentos e eliminar o texto existente:

### 4. INDICAÇÕES

Tratamento de infeções causadas pelas seguintes bactérias suscetíveis à enrofloxacina:

#### Galinhas

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

#### Perus

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

Adicionar a todos os medicamentos:

### 5. CONTRAINDICAÇÕES

Não utilizar para profilaxia.

Não utilizar quando se sabe que ocorre resistência/resistência cruzada a (fluoro)quinolonas na exploração que se destina a ser sujeita a tratamento.

.....

Adicionar a todos os medicamentos e eliminar o texto existente:

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

#### Galinhas e perus

10 mg de enrofloxacina/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 crónicas progressivas. Caso não se obtenha qualquer melhoria clínica num período de 2 a 3 dias, deve ser considerada uma terapêutica antimicrobiana alternativa com base em testes de suscetibilidade.

Alterar quando aplicável:

### 10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Galinhas: Carne e vísceras: 7 dias.

Perus: Carne e vísceras: 13 dias.

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

Não administrar a aves poedeiras de substituição no prazo de 14 dias do período de postura.

Adicionar a todos os medicamentos:

### 12. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

Desde que a enrofloxacina foi autorizada para utilização pela primeira vez em aves de capoeira, tem-se assistido a uma redução disseminada da suscetibilidade da *E.coli* a fluoroquinolonas e à emergência de organismos resistentes. A resistência foi também notificada em *Mycoplasma synoviae* na UE.

.....

## Anexo IV

### Condições das Autorizações de Introdução no Mercado

As seguintes condições devem ser cumpridas por todos os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (ver Anexo I):

- Considerando as reduções dos perfis de suscetibilidade de *E. coli* observadas na supervisão da UE desde a primeira autorização da enrofloxacina em espécies de aves de capoeira, deve ser elaborado um regime posológico baseado em novos estudos que abranjam a suscetibilidade atual da *E. coli* e novos conceitos farmacocinéticos/farmacodinâmicos destinados a limitar o desenvolvimento de resistência para os agentes patogénicos-alvo.

Neste aspeto, os perus são reconhecidos como uma espécie menor.

- Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem também fornecer justificativas científicas de que este novo regime posológico será eficaz no tratamento dos restantes agentes patogénicos-alvo no RCM.
- Sempre que ocorrer uma alteração do regime posológico para galinhas e/ou perus, devem ser estabelecidos intervalos de segurança adequados, de acordo com as normas orientadoras; deve também ser fornecida uma avaliação dos riscos ambientais; além disso, devem ser revistos eventuais efeitos na segurança do utilizador e espécies-alvo. Se o intervalo de segurança para os perus for extrapolado a partir dos estudos de resíduos em galinhas, deve ser adicionado um fator de segurança adicional que tome em linha de conta a evidência de estudos de resíduos prévios que demonstraram que a depleção da enrofloxacina é mais lenta nos perus do que nas galinhas.
- Deve ser fornecida uma nova relação benefício-risco para os medicamentos para o tratamento da doença respiratória em galinhas e perus.

Os dados supramencionados devem ser fornecidos ao CVMP para avaliação o mais tardar 3 anos após a Decisão da Comissão relativamente ao presente procedimento de consulta.