

Anexo I

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

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Áustria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Áustria	Baytril 25 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos, coelhos, roedores (excluindo: porquinhos da guiné, hamster), espécies exóticas (répteis, espécies aviárias), suínos (leitões, suínos < 30 kg pv.)
Áustria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Áustria	Baytril 50 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Caninos, suínos, vitelos
Áustria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Áustria	Baytril 100 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Bélgica	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril 2,5%	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Felinos, caninos
Bélgica	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril Piglet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Suínos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Bélgica	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Bélgica	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos
Bélgica	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Bélgica	Baytril Swine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Suínos
Bulgária	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Байтрил 5% инжективен разтвор	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, suínos, caninos
Chipre	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	BAYTRIL INJECTION 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, suínos, caninos
República Checa	BAYER s.r.o. Siemensova 2717/4 155 00 Praha 5 República Checa	BAYTRIL 2,5% (w/v) injekční roztok	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
República Checa	BAYER s.r.o. Siemensova 2717/4 155 00 Praha 5 República Checa	BAYTRIL 5% (w/v) injekční roztok	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Caninos, suínos, vitelos
Dinamarca	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril Vet.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos, bovinos, aves, suínos
Dinamarca	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril Vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos, bovinos, aves, suínos
Finlândia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril 5% inj.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Felinos, caninos, ovinos, bovinos, suínos, caprinos
Finlândia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril 10% inj.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Ovinos, bovinos, suínos, caprinos
França	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos França	BAYTRIL 2,5 %	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Suínos
França	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos França	BAYTRIL 5 %	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, caninos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
França	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos França	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Alemanha	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Alemanha	Baytril - Das Original - 2,5% Injektionslösung für Hunde, Katzen, Schweine und Kaninchen	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Suínos, coelhos, caninos, felinos
Alemanha	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Alemanha	Baytril - Das Original - 5% Injektionslösung	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos (vitelos), suínos, caninos
Alemanha	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Alemanha	Baytril - Das Original - 10% Injektionslösung für Rinder und Schweine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Grécia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	BAYTRIL 2,5% inj.sol	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos
Grécia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	BAYTRIL 5% inj.sol	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, bovinos, suínos, caninos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Hungria	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Hungria	Baytril 2,5% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Suínos, coelhos, caninos, felinos, espécies exóticas (mamíferos, aves, répteis)
Hungria	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Hungria	Baytril 5% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, caninos
Hungria	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Hungria	Baytril 10% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Islândia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril vet	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, suínos, aves, caninos, felinos
Islândia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, suínos, aves, caninos, felinos
Irlanda	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irlanda	Baytril 2.5% Solution for Injection	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos, espécies exóticas (pequenos mamíferos, répteis e espécies aviárias)

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Irlanda	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irlanda	Baytril 5% Solution for Injection	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos
Irlanda	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irlanda	Baytril 10% Solution for Injection	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Itália	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Itália	Baytril	Enrofloxacin	25 mg/ml and 50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caninos, ovinos, caprinos, felinos, coelhos, suínos
Itália	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Itália	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, ovinos, caprinos
Noruega	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril vet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Suínos, bovinos, caninos, felinos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Noruega	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Suínos, bovinos, caninos, felinos
Polónia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril 2,5% inj., 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów i kotów	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos
Polónia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril 5% inj., enrofloksacyna 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	BAYTRIL 2,5% solução injetável	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 5% solução injetável	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Caninos, bovinos, suínos
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% solução injetável	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Roménia	Bayer Health Care AG D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, suínos, caninos
Roménia	Bayer Health Care AG D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Eslováquia	Bayer s.r.o. Litvínovská 609/3 190 21 Praha 9 República Checa	Baytril 2.5 %	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos
Eslováquia	Bayer s.r.o. Litvínovská 609/3 190 21 Praha 9 República Checa	Baytril 5 %	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Caninos, suínos, vitelos
Eslovénia	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana Eslovénia	Baytril® 5 % raztopina za injiciranje	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, suínos, caninos
Eslovénia	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana Eslovénia	Baytril® 10 % raztopina za injiciranje	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Espanha	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Espanha	Baytril 2.5% solución inyectable	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos e outras espécies exóticas (roedores, coelhos, aves de gaiola e répteis (cobras, tartarugas e iguanas))
Espanha	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Espanha	Baytril 5% solución inyectable	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Caninos, bovinos, suínos
Espanha	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Espanha	Baytril 10% solución inyectable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Suécia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril®vet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, suínos, bovinos, felinos
Suécia	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Alemanha	Baytril®vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Caninos, suínos, bovinos, felinos
Países Baixos	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Baixos	Baytril Piglet 25 mg/ml inspuitbare oplossing	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Suínos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Países Baixos	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Baixos	BAYTRIL 2,5% INJEKTIEVLOEISTOF	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos
Países Baixos	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Baixos	BAYTRIL 5 % INJECTIEOPLOSSING	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, caninos
Países Baixos	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Baixos	BAYTRIL 5% INJEKTIEVLOEISTOF	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, caninos
Países Baixos	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Baixos	BAYTRIL 10 % INJECTIEOPLOSSING	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos
Países Baixos	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Países Baixos	BAYTRIL INJEKTIEVLOEISTOF 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Suínos, bovinos

Estado Membro EU/EEA	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo
Reino Unido	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Reino Unido	Baytril 2.5% Solution for Injection	Enrofloxacin	25 mg/ml	Solução injetável	Caninos, felinos e espécies exóticas (pequenos mamíferos, répteis e espécies aviárias)
Reino Unido	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Reino Unido	Baytril 5% Solution for Injection	Enrofloxacin	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos
Reino Unido	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Reino Unido	Baytril 10% Solution for Injection	Enrofloxacin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das Características dos Medicamentos, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

Resumo da avaliação científica de Baytril 2,5 % injetável, Baytril 5 % injetável e Baytril 10 % injetável e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

Baytril 2,5% injetável, Baytril 5% injetável e Baytril 10% injetável e nomes associados são soluções injetáveis que contêm enrofloxacin a 25 mg/ml, 50 mg/ml e 100 mg/ml, respetivamente. A enrofloxacin 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 enrofloxacin destina-se apenas a utilização veterinária.

A 26 de outubro de 2012, a França enviou ao CVMP/Agência Europeia de Medicamentos uma notificação de consulta ao abrigo do n.º 1 do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, para Baytril 2,5% injetável, Baytril 5% injetável e Baytril 10% injetável e nomes associados. A França remeteu a questão devido a decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros (UE/EEE) que resultaram em discrepâncias na Informação do Medicamento relativamente a Baytril 2,5% injetável, Baytril 5% injetável e Baytril 10% injetável e nomes associados.

As principais áreas da informação do medicamento existente em relação às quais se verificavam divergências eram:

- Espécies-alvo,
- Indicações,
- Posologia,
- Intervalos de segurança.

2. Discussão dos dados disponíveis

Espécies-alvo, indicações e posologia

Vitelos (dosagem de 50 mg / ml)

Bovinos (dosagem de 100 mg / ml)

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma spp.* e *Histophilus somni* suscetíveis a enrofloxacin (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

- Dosagem: 5 mg/kg de peso corporal (pc), uma vez por dia durante 3 a 5 dias.

A eficácia contra *M. haemolytica* e *Mycoplasma bovis* foi justificada com diversos estudos experimentais nos quais ocorreu infeção induzida com *M. haemolytica* e *M. bovis*. Contudo, os resultados fornecidos não permitem avaliar a eficácia dos medicamentos para cada um destes agentes individualmente, porque só foram fornecidos dados relativos ao *M. haemolytica*. Os resultados da análise farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) com o *M. haemolytica* não foram totalmente preditivos da eficácia clínica. Contudo, foram realizados diversos estudos experimentais controlados utilizando doses parentéricas de 2,5 e 5 mg/kg de peso corporal (pc), mas foram apresentados dados mais consistentes relativos à dose superior. Os ensaios de campo confirmatórios demonstraram a eficácia clínica da dose de 5 mg/kg pc/dia ao invés da dose inferior.

São escassos os dados relativos à *Pasteurella* spp.. Um estudo de confirmação da dose e um estudo de campo demonstraram a eficácia clínica da dose de 5 mg/kg pc/dia contra a pneumonia enzoótica causada por *M. haemolytica* e *P. multocida*. Além disso, foi realizada uma análise FC/FD com este agente patogénico, tendo sido obtidos valores considerados como preditivos da eficácia clínica.

Relativamente ao *Mycoplasma bovis*, este microrganismo é difícil de ser identificado e avaliado, na medida em que está frequentemente envolvido em infeções mistas. Foram realizados diversos estudos experimentais controlados com infeção induzida (todos eles juntamente com *M. haemolytica*). Os resultados destes ensaios demonstraram uma boa evolução clínica dos animais nas doses testadas, mas os resultados microbiológicos não foram fornecidos ou apontavam para uma eliminação incompleta do agente patogénico.

Tendo tomado todos estes dados (clínicos, FC/FD e resistência antimicrobiana) em linha de conta, o CVMP considerou que esta indicação pode ser aceite.

Relativamente a *Histophilus somni*, só foram fornecidos dados de suscetibilidade oriundos do Canadá, EUA e Europa, demonstrando a elevada suscetibilidade da bactéria à enrofloxacin. Contudo, não foi demonstrada a eficácia clínica da dose recomendada na infeção respiratória. Por conseguinte, o CVMP recomendou a remoção do agente patogénico-alvo *Histophilus somni* da Informação do Medicamento.

Tratamento de infeções do trato alimentar e septicemia causadas por estirpes de *Escherichia coli* suscetíveis a enrofloxacin (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

- Dosagem: 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 a 5 dias.

Foram fornecidos os resultados de um estudo experimental e de um estudo de campo. Nestes estudos, foram administradas diferentes doses (intervalo global de 1 a 6 mg/kg pc/dia) e a conceção do estudo não permitiu a avaliação da eficácia de cada dose individualmente. No estudo de campo, todos os dias foram tratados vitelos (de 15 kg a 150 kg pc) com infeções gastrointestinais de ocorrência natural causadas por *E.coli* com enrofloxacin por via oral ou por uma via parentérica (intramuscular, subcutânea ou intravenosa) seguida por via oral, ou apenas via parentérica. Observou-se cura ou melhoria em 85% a 90% dos animais tratados com enrofloxacin, tendo os melhores resultados sido obtidos quando a administração por via parentérica foi seguida por via oral. Com base nos resultados obtidos, não foi possível confirmar se a dose inferior (2,5 mg/kg pc) resultou em cura ou melhoria nos animais. Por conseguinte, a dose de 5 mg/kg pc durante 3 a 5 dias é a única apoiada.

Relativamente à indicação «septicemia», esta esteve presente apenas no estudo experimental. Os dados FC/FD e de resistência antimicrobiana foram tomados em linha de conta para justificar esta indicação.

Tendo tomado todos os dados em linha de conta, o CVMP considerou que ambas as indicações podem ser aceites.

Artrite causada por *Mycoplasma bovis* (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

- Dosagem: 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 5 dias

Um estudo de campo comparou 2 durações de tratamentos diferentes (5 mg/kg pc durante 3 ou 5 dias), mas não comparou a eficácia em relação a um medicamento autorizado com uma eficácia reconhecida nesta indicação. A taxa global de recuperação foi de 46,7%. A taxa de êxito mais elevada foi observada em vitelos ≤ 2 anos de idade (71,4%) e diminuiu nos animais mais velhos. Tendo tomado toda a documentação fornecida em linha de conta, o CVMP considerou que esta indicação pode ser aceite embora, na dosagem de 50 mg/ml, deva apresentar a seguinte redação: «Tratamento de artrite aguda associada a micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis*

suscetíveis a enrofloxacin». Na dosagem de 100 mg/ml, esta indicação deve ser restringida aos bovinos com idade inferior a 2 anos.

Mastite aguda grave causada por *Escherichia coli* (dosagem de 100 mg/ml)

- **Dosagem:** 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante dois dias consecutivos

No que se refere à *E. coli*, foi efetuado um estudo FC/FD na dose proposta. Os parâmetros FC críticos no leite foram determinados após a administração intravenosa da dosagem de 100 mg/ml e utilizados para calcular as relações FC/FD preditivas, juntamente os valores CIM₉₀ referentes à *E. coli*. Estes dados são sustentados por literatura publicada. Os estudos de determinação da dose e de confirmação da dose demonstraram a eficácia da dose recomendada. Um estudo de campo comprovou a eficácia da dose proposta, comparando-a com um medicamento de referência contendo cefquinoma. Foi demonstrada a não-inferioridade do medicamento testado.

Tendo tomado todos os dados em linha de conta, o CVMP considerou que esta indicação pode ser aceite.

Mastite aguda grave causada por *Staphylococcus aureus* (dosagem de 100 mg/ml)

Tendo tomado os dados disponíveis em linha de conta, o CVMP concluiu que os fracos resultados bacteriológicos obtidos *in vivo* e os resultados da análise FC/FD não sustentam esta indicação de forma suficiente. O CVMP recomendou a remoção da indicação da Informação do Medicamento.

Leitões (dosagem de 25 mg/ml)

Suínos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma spp.* suscetíveis a enrofloxacin

- **Dosagem:** 2,5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por injeção intramuscular.

Uma revisão sistemática e uma meta-análise de mais de 50 estudos demonstraram uma elevada eficácia da enrofloxacin no tratamento do complexo da doença respiratória porcina, apesar de os agentes etiológicos não terem sido detalhados. Uma injeção intramuscular de enrofloxacin na dose de 2,5 mg/kg pc, administrada uma vez por dia até à diminuição dos sinais clínicos da doença respiratória, resultou numa taxa de êxito de 94,5%. Adicionalmente, a eficácia foi demonstrada em diversos estudos realizados nos EUA, com uma formulação de arginina de enrofloxacin numa dose de 7,5 mg/kg pc.

No que se refere à *Pasteurella multocida*, não foi possível chegar a qualquer conclusão específica a partir da documentação fornecida, tendo em conta a ausência de dados microbiológicos precisos e considerando que, neste caso, não se justifica a extrapolação de dados a partir de outras formulações. Por conseguinte, os dados FC/FD e de resistência foram tomados em linha de conta ao considerar a eficácia da enrofloxacin contra a *Pasteurella multocida*.

De modo semelhante, no caso de *Mycoplasma spp.*, não foi possível chegar a qualquer conclusão específica a partir da documentação fornecida, tendo em conta a ausência de dados microbiológicos precisos (o que não permitiu avaliar a eficácia do medicamento contra cada um dos microrganismos isolados especificamente) ou a ausência de eliminação completa de *M. hyopneumoniae*. Por conseguinte, os dados FC/FD e de resistência foram tomados em linha de conta ao considerar a eficácia da enrofloxacin contra *Mycoplasma spp.*

No caso de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, foram revistas diversas referências com estudos experimentais e de campo efetuados em leitões e suínos. Os dados fornecidos relativamente à eficácia são adequados para demonstrar a eficácia contra esta bactéria.

Tendo tomado todos os dados disponíveis (dados clínicos, FC/FD e resistência antimicrobiana) em linha de conta, o CVMP considerou que esta indicação pode ser aceite.

Tratamento da síndrome da disgalactia pós-parto (SDP), mastite, metrite, agalactia (síndrome de MMA) causadas por estirpes de Escherichia coli e Klebsiella spp. suscetíveis a enrofloxacin
a (dosagem de 100 mg/ml)

- *Dosagem: 2,5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por injeção intramuscular.*

Foram revistas diversas publicações e estudos patenteados. O resultado clínico foi demonstrado em porcas com MMA/SDP tratadas com enrofloxacin. A elevada eficácia da enrofloxacin na terapêutica da síndrome de MMA foi confirmada por meta-análise e revisão sistemática de 6 estudos clínicos e de suscetibilidade na MMA/SDP e enrofloxacin do período de 1990 a 1998. Num outro estudo, cinco meses após o final do estudo, não foi possível isolar bactérias resistentes à enrofloxacin nas porcas tratadas.

Em conclusão, esta indicação em porcas pode ser aceite para a dosagem de 100 mg/ml, mas não para a dosagem de 50 mg/ml, na medida em que a administração do medicamento de posologia inferior não é praticável nos animais pesados. Além disso, o volume de injeção excessivo necessário com a dosagem de 50 mg/ml pode conduzir à infração dos resíduos permitidos. Assim, a indicação deve ser removida da Informação do Medicamento no que se refere à dosagem de 50 mg/ml.

Tratamento de infeções do trato urinário causadas por estirpes de Escherichia coli suscetíveis a enrofloxacin

- *Dosagem: 2,5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por injeção intramuscular.*

Foi fornecido um ensaio de campo comparativo multicêntrico em porcas. A eficácia na dosagem de 2,5 mg/kg pc diariamente durante 3 dias foi comparada com a dosagem de uma associação fixa de trimetoprim-sulfamida (30 mg/kg pc diariamente durante 3 dias). O êxito bacteriológico foi o primeiro critério de eficácia. A taxa de êxito foi de 76% no dia 3 e de 50% no dia 10 no grupo de teste versus 14,3% e 9,5%, respetivamente, no caso dos mesmos dias, para o medicamento de referência. Com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que esta indicação pode ser aceite.

Tratamento de infeções do trato alimentar causadas por estirpes de Escherichia coli suscetíveis a enrofloxacin

- *Dosagem: 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por injeção intramuscular.*

Foram revistos os resultados de diferentes estudos devidamente controlados com infeção entérica natural. Foram resumidos os resultados de diferentes estudos de campo em leitões com enterite. Todos os animais foram tratados por via intramuscular com enrofloxacin na dose de 2,5 mg/kg pc uma vez por dia. A taxa de resposta clínica correspondeu a 92%. Foram também comunicados resultados de um estudo de titulação da dose com infeção experimentalmente induzida com *E. coli* enterotoxigénica em leitões não desmamados e desmamados.

Foi efetuado no Japão um segundo ensaio de titulação da dose com infeção natural causada por *E. coli* em leitões não desmamados. Foram administradas três doses diferentes de enrofloxacin: 1,25, 2,5 ou 5 mg/kg pc/dia durante 3 dias. Foram incluídos um grupo de controlo positivo tratado com oxitetraciclina e um grupo não tratado. A enrofloxacin apresentou melhores resultados clínicos do que a oxitetraciclina em todos os níveis de dose, com uma redução mais rápida dos valores clínicos totais e da consistência fecal. As contagens bacterianas intestinais sofreram uma redução significativa com o tratamento com 2,5 mg/kg pc/dia.

Foi efetuado um estudo de campo para avaliar o efeito da enrofloxacin contra agentes patogénicos relacionados com o trato alimentar em leitões não desmamados e desmamados com diarreia. Foi determinada a presença de bactérias, incluindo *E. coli*. A enrofloxacin foi

administrada nas doses de 2,5 e 5 mg/kg pc/dia por via intramuscular durante 3 dias e por via oral. Foi incluído um grupo não tratado. A enrofloxacinina injetável diminuiu a incidência da diarreia até 70% em leitões não desmamados. Observou-se um índice de isolamento inferior da *E. coli* nos animais tratados.

Num outro estudo, os leitões foram sujeitos ao contacto com a *E. coli* e apresentaram sinais de diarreia e enterotoxemia. Os animais foram divididos em quatro grupos. Testou-se uma dose de 2,5 mg/kg pc/dia por via intramuscular durante 1 ou 3 dias em comparação com a administração oral. Os resultados demonstraram que todos os grupos de leitões medicados apresentaram um aumento do peso, contrastando com os animais de controlo que não foram tratados com a enrofloxacinina. O tratamento com a enrofloxacinina reduziu significativamente a incidência e a gravidade da diarreia. A administração intramuscular da enrofloxacinina demonstrou ser eficaz, sobretudo nos casos de enterotoxemia. Não se observou qualquer caso de mortalidade nos grupos de tratamento.

Contudo, tendo tomado os dados disponíveis de FC/FD e de resistência em linha de conta, concluiu-se que a dose para esta indicação pode ser aceite apenas para 5 mg de enrofloxacinina por kg pc uma vez por dia durante 3 dias, por injeção intramuscular.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *E. coli* suscetíveis a enrofloxacinina

- Dosagem: 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por injeção intramuscular.

Os dados disponíveis demonstram totalmente a eficácia deste medicamento veterinário no tratamento da septicemia. Não obstante, tendo tomado os dados disponíveis de FC/FD e de resistência em linha de conta, concluiu-se que a dose para esta indicação pode ser aceite apenas com 5 mg de enrofloxacinina por kg pc uma vez por dia durante 3 dias por injeção intramuscular.

Ovinos e caprinos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

As duas dosagens partilham as mesmas indicações, mas existem diferenças em termos de espécies animais-alvo. Ou seja, na dosagem de 50 mg/ml, as espécies foram indicadas como ovelhas leiteiras/borregos e cabras leiteiras/cabritos, ao passo que, na dosagem de 100 mg/ml, as espécies foram os ovinos e os caprinos. A documentação fornecida foi exatamente a mesma e ambas as dosagens (50 mg/ml e 100 mg/ml) apresentam os mesmos intervalos de segurança. Assim, considerou-se que, por uma questão de consistência, as espécies animais-alvo para ambas as dosagens deveriam ser harmonizadas para «Ovinos» e «Caprinos». Estes termos aplicar-se-ão a todas as faixas etárias e estados fisiológicos, bem como aos animais de produção de carne e/ou leite.

Ovinos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* suscetíveis a enrofloxacinina

- Dosagem: 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por administração subcutânea.

A eficácia da enrofloxacinina no tratamento da mastite aguda foi investigada num ensaio de campo em ovinos com sinais clínicos de mastite aguda. Nas amostras de leite, foram identificados os agentes patogénicos *Staph. aureus* e *E. coli*. Foram investigados dois esquemas de tratamento diferentes com a enrofloxacinina: 5 mg/kg pc durante 3 dias e 2,5 mg/kg durante 5 dias. Todos os animais tratados apresentaram uma melhoria rápida das funções da glândula mamária e não se observaram diferenças clínicas entre os dois calendários de tratamento. Obteve-se cura clínica e bacteriológica.

Num outro estudo, foi investigada a eficácia contra o *Staph. aureus* em efetivos leiteiros comerciais. Foram estudadas duas doses diferentes: 2,5 mg/kg pc e 5 mg/kg pc, duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos. Os parâmetros clínicos melhoraram. A percentagem de cura

bacteriológica (*Staph. aureus*) correspondeu a 39,5% no grupo de 2,5 mg/kg e a 82% no grupo de 5 mg/kg.

Com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que esta indicação pode ser aceite.

- Tratamento de infeções do trato alimentar por *Escherichia coli* ou de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* suscetíveis a enrofloxacin.

- Dosagem: 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por administração subcutânea.

Foram fornecidos dois estudos de campo para demonstrar a eficácia da enrofloxacin no tratamento das infeções do trato alimentar causadas por *E.coli* e de septicemia causada por *E.coli*.

No primeiro estudo, dois grupos de borregos que sofriam de colenterite foram tratados por via intramuscular com enrofloxacin, na dosagem de 2,5 mg/kg pc durante 5 dias ou 5 mg/kg pc durante 4 dias. A maioria dos animais recuperou no prazo de 2 a 3 dias.

No segundo estudo, borregos com septicemia causada por *E. coli* e *Cl. perfringens* foram tratados por via intramuscular na dosagem de 5 mg/kg pc durante 5 dias. Observaram-se melhores resultados clínicos nos animais com 3 a 4 semanas de vida, em comparação com os animais com 1 a 2 semanas de vida.

Com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que estas indicações podem ser aceites.

Caprinos (dosagens de 50 mg / ml e 100 mg / ml)

O documento de parecer do CVMP relativo à disponibilidade de medicamentos para usos menores e espécies menores (EMA/CVMP/477/03)¹ determina que os bovinos (animais para a produção leiteira e carne) e os ovinos (animais para a produção de carne) são considerados espécies principais destinadas à produção de alimentos. Os ovinos destinados à produção de leite e os caprinos não pertencem a esta categoria de espécies principais. São, por predefinição, classificados como espécies menores e, como tal, avaliados no contexto da norma orientadora do CVMP relativa aos requisitos de eficácia e dados de segurança no animal-alvo para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (EMA/CVMP/EWP/117899/2004)².

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* suscetíveis a enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* suscetíveis a enrofloxacin

Tratamento de infeções do trato alimentar por *Escherichia coli* ou de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* suscetíveis a enrofloxacin.

- Dosagem: 5 mg/kg pc, uma vez por dia durante 3 dias por administração subcutânea.

Num estudo, a farmacocinética da enrofloxacin foi comparada em ovinos do deserto e caprinos nubianos após a administração intravenosa e intramuscular na dose de 5 mg/kg pc. Os resultados do estudo indicam que a farmacocinética da enrofloxacin não diferiu significativamente entre ovinos e caprinos.

Não foram apresentados estudos de campo para suportar as indicações em caprinos. As indicações respiratórias foram extrapoladas das existentes nos bovinos. As restantes indicações (ou seja, mastite, infeções do trato alimentar e septicemia) foram extrapoladas dos ovinos. Estas

¹ CVMP position paper regarding availability of products for minor uses and minor species (EMA/CVMP/477/03) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/10/WC500005163.pdf

² CVMP guideline on efficacy and target animal safety data requirements for veterinary medicinal products intended for minor uses or minor species (EMA/CVMP/EWP/117899/2004) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004678.pdf

extrapolações foram consideradas aceitáveis, porque os caprinos são considerados uma espécie menor-

Os dados relativos à CIM dos diferentes isolados de *M. haemolytica* confirmam a elevada suscetibilidade deste agente patogénico à enrofloxacin, além de uma taxa de resistência muito baixa.

Apesar da disponibilidade de dados limitados, a percentagem de resistência de *Staph. aureus* isolados da mastite caprina foi também muito baixa.

O relatório anual RESAPATH de 2012 veio indicar que mais de 90% de casos de *Pasteurella* em caprinos são sensíveis à enrofloxacin.

Considerando o referido previamente, o CVMP considerou que estas indicações podem ser aceites.

Cães e gatos (dosagens de 25 mg / ml e 50 mg / ml)

Cães: Tratamento de infeções dos tratos alimentar, respiratório e urogenital (incluindo prostatite e antibioterapia adjuvante para piometra), infeções da pele e feridas e otites causadas por estirpes suscetíveis de: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*

Gatos: Tratamento de infeções dos tratos alimentar, respiratório e urogenital (como antibioterapia adjuvante para piometra) e infeções da pele e feridas causadas por estirpes suscetíveis de: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*

- Dosagem: 5 mg/kg pc uma vez por dia por injeção subcutânea, até 5 dias.

Foram fornecidos diversos estudos patenteados e inúmeras publicações científicas que documentam a eficácia da enrofloxacin, por via de administração injetável e/ou oral, com o propósito de demonstrarem a eficácia contra as supramencionadas bactérias para as indicações previstas, tanto em cães como em gatos.

Os dados fornecidos consistem em estudos efetuados com diversos regimes posológicos, nos quais se utilizou a dose mais frequente de 5 mg/kg pc. Noutros casos, utilizou-se a associação de administração parentérica e oral ou a via parentérica isoladamente. Contudo, a análise dos resultados não permitiu diferenciar os dados da eficácia e atribuí-los a um regime posológico específico. Em suporte dos dados da eficácia, foi fornecida literatura publicada mas, geralmente, com falta de dados específicos e empregando regimes posológicos variáveis. Por conseguinte, para a justificação da posologia, foi tomada em linha de conta uma análise FC/FD. Esta demonstra que as relações FC/FD são amplamente excedidas no caso dos agentes patogénicos Gram-negativos. As relações C_{max}/CIM e AUC/CIM para o *Staphylococcus spp.* são também adequadas para a infeção com agentes Gram-positivos, igualmente em ambas as espécies.

Por conseguinte, o CVMP considerou que estas indicações podem ser aceites para cães e gatos, quando se toma em linha de conta que os dados FC/FD são, teoricamente, preditivos da boa eficácia clínica no tratamento das infeções bacterianas para as quais os medicamentos se destinam, e a eficácia dos medicamentos tem sido confirmada por estudos de campo e boa experiência clínica desde há mais de duas décadas.

Coelhos (dosagem de 25 mg / ml)

Tratamento de infeções dos tratos alimentar e respiratório causadas por estirpes suscetíveis a enrofloxacin de: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* e *Staphylococcus spp.*

Tratamento de infeções da pele e feridas causadas por estirpes suscetíveis a enrofloxacin de: *Staphylococcus aureus*.

- Dosagem: 10 mg/kg pc, uma vez por dia durante 5 a 10 dias consecutivos, por administração subcutânea.

Os coelhos são classificados como espécie menor e, como tal, os dados disponíveis são avaliados no contexto da norma orientadora do CVMP relativa aos requisitos de eficácia e dados de segurança no animal-alvo para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (EMA/CVMP/EWP/117899/2004).

Os dados disponíveis demonstraram que a enrofloxacin é um dos antimicrobianos mais vulgarmente utilizados em lagomorfos para o controlo de diversas doenças bacterianas devido à sua eficácia e segurança.

Foi fornecida documentação que descreve os usos do medicamento veterinário injetável no tratamento de infeções dos tratos tanto alimentar como respiratório, bem como no tratamento de infeções da pele e feridas. Todos os dados clínicos disponíveis referiam-se apenas a coelhos de estimação.

A enrofloxacin está também autorizada para a administração por via oral a coelhos de exploração em toda a Europa e, por conseguinte, o CVMP considerou que a utilização de uma solução injetável pode conduzir a uma exposição mais reduzida do que a via oral, na medida em que pode ser administrada por individualmente a animais doentes (com dosagem mais precisa com base nos pesos individuais dos animais) e pode evitar a utilização no tratamento em massa.

Assim, as indicações nos coelhos de exploração devem ser consideradas como uma extrapolação a partir de outros dados (via oral para coelhos de exploração e/ou coelhos de estimação com a via injetável).

A documentação fornecida foi considerada aceitável para suportar a eficácia da enrofloxacin contra infeções dos tratos alimentar e respiratório causadas por *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* e *Staphylococcus* spp.

Relativamente à indicação do tratamento de infeções da pele e feridas causadas por *Staphylococcus aureus*, os dados disponíveis foram sugestivos de uma cura bacteriológica não completa, além da inexistência de dados FC/FD.

O Comité está ciente de que (i) a utilização da enrofloxacin na produção de coelhos pode conduzir a um aumento da resistência em *Staph. aureus*, (ii) estão atualmente documentados isolados de *Staph. aureus* multirresistentes a diversos tipos de antimicrobianos e (iii) pode ocorrer uma transferência de bactérias resistentes dos animais para os seres humanos, envolvendo tanto os consumidores como os manuseadores de coelhos.

Foram tidas em conta as seguintes informações que abordam a preocupação do risco para a saúde pública (consumidores e manuseadores) devido ao potencial para a seleção de estirpes de *Staph. aureus* resistentes a antibiótico após a utilização do medicamento em coelhos destinados a alimento:

- Num estudo, 4,2% de 71 isolados de *Staph. aureus* colhidos entre 2006-2007 na Alemanha demonstraram ser resistentes à enrofloxacin.
- Num outro estudo, 56 estirpes de *Staph. aureus* foram isoladas de explorações comerciais de coelhos em diferentes Estados-Membros e testadas para avaliação da resistência. Os autores concluíram que a resistência aos agentes antimicrobianos em isolados de *Staph. aureus* com origem em coelhos é relativamente rara, em comparação com a resistência em isolados de *Staph. aureus* com origem noutros animais e seres humanos.

- Numa outra consulta para uma solução oral de enrofloxacin (Hiralona Enro-S (EMA/V/A/79))³, o Comité concluiu ser provável que o risco seja menor nos coelhos, em comparação com as outras espécies, devido à dimensão da produção de coelhos, não tendo sido consideradas necessárias medidas para minimizar o risco de disseminação de MRSA (*methicillin resistant Staphylococcus aureus* - *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) a partir deles. O risco a nível individual pode apresentar-se aumentado nos coelhos relativamente a outras espécies. Os coelhos são criados em sistemas contínuos onde as bactérias resistentes podem ser persistentes com o passar do tempo. Contudo, o risco global acabará por se manter baixo devido ao consumo reduzido de carne de coelho.
- Um estudo, efetuado em explorações intensivas de coelhos em Espanha, demonstrou uma elevada prevalência de estirpes de *Staph. aureus*, e constatou-se que 17,2% delas são resistentes à meticilina⁴. O estudo também revelou uma resistência muito alta às quinolonas (cerca de 38% no caso da ciprofloxacina).
- Um estudo descreveu o primeiro caso de *Staph. aureus* resistente a meticilina associado a efetivos pecuários (LA-MRSA) (ST398, spa tipos t034 e t5210) em coelhos criados de forma intensiva para a produção de carne e envolvendo trabalhadores agrícolas ou os respetivos membros da família⁵.

Conforme indicado no documento de reflexão do CVMP relativo à utilização das fluoroquinolonas em animais destinados à produção de alimentos – Precauções de utilização no RCM relativas a orientações sobre utilização prudente⁶, as fluoroquinolonas devem ser reservadas para o tratamento de patologias que tenham apresentado uma resposta insuficiente, ou que se espera que respondam de forma insuficiente, a outras classes de agentes antimicrobianos.

Em algumas indicações graves em animais, as fluoroquinolonas poderão ser a única alternativa disponível (EMA/CVMP/SAGAM/184651/2005)⁷. No caso da dermatite causada por *Staph. aureus* nos coelhos, não existem outros medicamentos veterinários autorizados para esta indicação nesta espécie animal na UE.

Ainda que a justificação científica para esta indicação não seja tão sólida quanto o desejável, obteve-se uma cura clínica (resposta ao tratamento) de 87,5% em infeções que envolveram o *Staph. aureus*, juntamente com uma cura bacteriológica de 66,67%.

Tendo em conta a ausência de alternativas terapêuticas, se esta indicação não tivesse sido aceite, este medicamento, bem como muitos outros medicamentos antimicrobianos, poderia ter um uso não conforme (o denominado uso em cascata). O uso não conforme deixa a decisão relativa à posologia utilizada a cargo do veterinário e acarreta um potencial risco de uso incorreto, podendo, como tal, aumentar o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Além disso, o veterinário ficará sem um medicamento autorizado para o tratamento de infeções da pele e feridas causadas por *Staph. aureus* em coelhos. Isto pode, potencialmente, conduzir a problemas relativos ao bem-estar animal. Prevê-se que a utilização destes medicamentos nesta indicação possa não ser elevada, na medida em que o medicamento se destina a ser administrado por via parentérica a coelhos, com uma frequência de injeção diária por um período de 5 a 10 dias.

³ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Hiralona_Enro-S/vet_referral_000067.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

⁴ Ortega et al. Characterisation and public health risks of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in intensive rabbit breeding. Rev Sci Tech Off Int Epiz 2009;28:1119-1128

⁵ Agnoletti et al. First reporting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 in an industrial rabbit holding and in farm-related people. Vet Microbiol 2014;170:172-177

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

⁷ 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) (EMA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf

Em conclusão, o Comité pode aceitar esta indicação, considerando que se trata de uma formulação injetável e que as restrições necessárias indicadas no RCM, juntamente com o intervalo de segurança, favorecerão uma utilização mais adequada do medicamento veterinário em coelhos, em comparação com a utilização em cascata.

Roedores, répteis e aves ornamentais (dosagem de 25 mg / ml)

Tratamento de infeções dos tratos alimentar e respiratório onde a experiência clínica, se possível suportada por testes de sensibilidade do organismo causador, aponta para a enrofloxacin como a substância de eleição.

- Dosagem para roedores: 10 mg/kg pc uma vez por dia por injeção subcutânea, durante 5 a 10 dias.
- Dosagem para répteis: 5 a 10 mg/kg pc uma vez por dia por injeção intramuscular, durante 5 dias consecutivos.
- Dosagem para aves ornamentais: 20 mg/kg pc uma vez por dia por injeção intramuscular, durante 5 a 10 dias.

Foi fornecida literatura de apoio para utilização da enrofloxacin em roedores (por exemplo, hamsters, gerbos e porquinhos-da-índia), répteis (cobras, lagartos e tartarugas) e aves ornamentais.

O CVMP considerou que as espécies-alvo e as indicações e dosagens associadas podem ser aceites, porque todas as espécies são consideradas espécies menores, não tendo sido comunicada qualquer preocupação relativamente à segurança ou à eficácia nos Estados-Membros onde estas espécies-alvo estão autorizadas.

Contraindicações

Esta secção toma em linha de conta uma possível hipersensibilidade às fluoroquinolonas ou a eventuais excipientes do medicamento.

Na medida em que se sabe que a enrofloxacin causa uma estimulação do SNC, justificam-se as contra-indicações em animais epilépticos ou em animais que sofrem de convulsões.

Devido aos efeitos conhecidos das quinolonas nas articulações dos cães em crescimento, justifica-se a contra-indicação nesses animais.

Como a segurança e a eficiência do medicamento não foram avaliadas em gatos com menos de 8 semanas, justifica-se a contra-indicação nesses animais.

Existem notificações de que a enrofloxacin tem um efeito nefasto na cartilagem articular dos equinos em crescimento. Embora os equinos não estejam autorizados como espécie-alvo, o Comité considerou ser adequado incluir uma contra-indicação para o uso em equinos em crescimento na informação do medicamento das dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml.

Advertências e precauções especiais

A advertência relacionada com possíveis alterações degenerativas da cartilagem articular em vitelos é fundamentada por um estudo no qual vitelos (2 semanas de idade) receberam por via oral 0,30 ou 90 mg/kg pc de enrofloxacin por dia durante 14 dias. As principais lesões degenerativas foram observadas nas articulações carpo-metacarpicas de todos os vitelos que foram tratados com 90 mg/kg pc e num vitelo que foi tratado com 30 mg/kg pc.

A utilização da enrofloxacin em borregos em crescimento na dose recomendada durante 15 dias causou alterações histológicas na cartilagem articular, não associadas a sinais clínicos.

São também declaradas as propriedades específicas da enrofloxacinina relativamente ao seu uso em animais com distúrbios renais e toxicidade da retina em gatos.

As frases de advertência são suficientes para garantir a utilização segura do medicamento pela pessoa que administra o medicamento.

Foram notificados efeitos nocivos nos ovos em desenvolvimento de aves necrófagas quando estas ingerem carne de gado anteriormente tratado com fluoroquinolona. Assim, em países onde é permitida a alimentação das populações de aves necrófagas com gado morto como medida de conservação, são necessárias advertências especiais, para reduzir o risco para essas aves.

Reações adversas

Em casos muito raros, podem ocorrer distúrbios do trato digestivo (por exemplo, diarreia). Estes sinais são, geralmente, ligeiros e transitórios.

Os distúrbios ligeiros e transitórios do trato digestivo são frequentes com muitos antibióticos, incluindo as fluoroquinolonas.

A tolerância local foi seguida durante estudos de tolerância e/ou clínicos em suínos, vitelos e cães.

Interações medicamentosas

A secção relativa às interações toma em linha de conta todas as interações relevantes entre a enrofloxacinina e outras substâncias.

Utilização durante a gestação e a lactação

Dependendo da espécie, a segurança do medicamento veterinário foi estabelecida através de estudos específicos em animais gestantes e/ou lactantes (vacas e porcas).

Noutras espécies, a segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. A utilização deve fazer-se apenas de acordo com a avaliação benefício-risco pelo veterinário responsável.

Sobredosagem

Em casos de sobredosagens acidentais, podem ocorrer distúrbios do trato digestivo (por exemplo, vômitos e diarreia) e distúrbios neurológicos.

Em suínos, não foram notificados efeitos adversos após a administração de 5 vezes a dose recomendada.

Demonstrou-se que os gatos sofrem lesões oculares depois de receberem doses superiores a 15 mg/kg pc uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos. Demonstrou-se ainda que doses de 30 mg/kg pc administradas uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos, causaram lesões oculares irreversíveis. Com 50 mg/kg pc uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos, pode ocorrer cegueira. Não foi documentada sobredosagem em cães, bovinos, ovinos e caprinos.

Em caso de sobredosagem acidental, não existe um antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

Intervalos de segurança

Carne e vísceras de bovinos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para a carne e vísceras de bovinos de 5 dias após uma injeção intravenosa na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para a carne e vísceras de bovinos de 10 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Leite de bovinos (dosagem de 100 mg/ml)

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para o leite de bovinos de 3 dias após uma injeção intravenosa na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para o leite de bovinos de 4 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Carne e vísceras de ovinos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para a carne e vísceras de ovinos de 4 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Leite de ovinos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para o leite de ovinos de 3 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Carne e vísceras de caprinos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Não foram disponibilizados os dados de depleção de resíduos. Com base nos dados disponíveis em ovinos e com a adição de um fator de incerteza de 1,5, é suportado um intervalo de segurança para a carne e vísceras de caprinos de 6 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Leite de caprinos (dosagens de 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Não foram disponibilizados os dados de depleção de resíduos. Com base na extrapolação do intervalo de segurança estabelecido para o leite de bovinos, recomenda-se um intervalo de segurança de 4 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Suínos (dosagens de 25 mg/ml, 50 mg/ml e 100 mg/ml)

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para a carne e vísceras de suínos de 13 dias após uma administração intramuscular na dose recomendada de 5 mg/kg pc.

Coelhos (dosagem de 25 mg/ml)

Os dados de depleção de resíduos foram disponibilizados e suportaram um intervalo de segurança para a carne e vísceras de coelhos de 6 dias após uma injeção subcutânea na dose recomendada de 10 mg/kg pc.

3. Avaliação benefício-risco

Os dados fornecidos são insuficientes para justificar duas indicações em bovinos: (i) «tratamento de infecções do trato respiratório causadas por estirpes de *Histophilus somni* suscetíveis a enrofloxacina» e (ii) «tratamento de mastite aguda grave causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* suscetíveis a enrofloxacina». Na sequência das preocupações expressas pelo CVMP relativamente às duas indicações supramencionadas, o CVMP recomendou a remoção das mesmas da Informação do Medicamento.

Durante este processo de consulta e considerando o âmbito do procedimento, foram submetidos dados adequados para o suporte da seguinte posologia (dependendo das indicações):

Ovinos e caprinos: 5 mg de enrofloxacin/kg pc uma vez por dia por injeção subcutânea, durante 3 dias.

Cães e gatos: 5 mg de enrofloxacin/kg pc uma vez por dia por injeção subcutânea, até 5 dias.

Coelhos e roedores: 10 mg de enrofloxacin/kg pc uma vez por dia por injeção subcutânea, durante 5 a 10 dias.

Répteis: 5 a 10 mg de enrofloxacin/kg pc uma vez por dia por injeção intramuscular, durante 5 dias.

Aves ornamentais: 20 mg de enrofloxacin/kg pc uma vez por dia por injeção intramuscular, durante 5 a 10 dias.

Relativamente às espécies-alvo bovinos e suínos, foi identificado um risco relativamente a uma taxa de dose insuficiente contra os agentes patogénicos-alvo nestas espécies. A avaliação global dos dados submetidos (dados clínicos, farmacocinéticos/farmacodinâmicos e de resistência) demonstra que a dose de 2,5 mg/kg pc/dia poderá não permitir uma eliminação completa das bactérias e poderá levar a um desenvolvimento aumentado de resistência.

Por conseguinte, para otimizar a dosagem e para evitar o desenvolvimento de resistência, concluiu-se que a taxa de dose de 2,5 mg/kg pc/dia deve ser eliminada relativamente a todas indicações em bovinos. Esta última conclusão aplica-se igualmente às infeções do trato alimentar e septicemia causadas por *E. coli* em suínos.

Na sequência da avaliação dos dados disponíveis, foram estabelecidos intervalos de segurança e recomendadas diversas contraindicações e frases de advertências de modo a garantir a utilização segura dos medicamentos.

O perfil benefício-risco global dos medicamentos foi considerado positivo, sujeito às alterações recomendadas na Informação do Medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características dos Medicamentos, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

Considerando que:

- o CVMP concluiu que o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características dos Medicamentos, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos,
- o CVMP reviu os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os Folhetos Informativos propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado e teve em conta todos os dados globais apresentados,

o CVMP recomendou alterações dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado relativas a Baytril 2,5% injetável, Baytril 5% injetável e Baytril 10% injetável e nomes associados, conforme referido no Anexo I, para as quais os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Resumos das Características dos Medicamentos, Rotulagem e Folhetos Informativos

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 25 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa

Enrofloxacin 25 mg

Excipientes

Álcool n-butílico 30 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, de cor amarelo-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies-alvo

Caninos, felinos, suínos (leitões), coelhos, roedores, répteis e aves ornamentais.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies alvo

Cães

Tratamento de infeções dos tratos digestivo, respiratório e urogenital (incluindo prostatite, como terapêutica antibiótica adjuvante para a piometrite), infeções da pele e de feridas, otite (externa/média), causadas por estirpes de *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp sensíveis à enrofloxacin.

Gatos

Tratamento de infeções dos tratos digestivo, respiratório e urogenital (como terapêutica antibiótica adjuvante para piometrite), infeções da pele e de feridas causadas por estirpes de *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp sensíveis à enrofloxacin.

Suínos (leitões)

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes sensíveis à enrofloxacin de *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Coelhos

Tratamento de infeções dos tratos digestivo e respiratório causadas por estirpes de *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* e *Staphylococcus* spp sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções da pele e de feridas causadas por estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis à enrofloxacin.

Roedores, répteis e aves ornamentais

Tratamento de infecções dos tratos digestivo e respiratório em que a experiência clínica, se possível, sustentada por testes de sensibilidade para o microrganismo causal, indica a enrofloxacinina como a substância ativa de escolha.

4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a animais epiléticos, ou que sofram de convulsões, uma vez que a enrofloxacinina pode causar estimulação do SNC.

Não administrar a cachorros durante o seu crescimento, i.e. em raças pequenas a cães com idade inferior a 8 meses, em raças grandes a cães com idade inferior a 12 meses, em raças gigantes a cães com idade inferior a 18 anos.

Não administrar a gatos com idade inferior a 8 semanas.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não existem.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

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

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

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

A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana à enrofloxacinina e diminuir a eficácia do tratamento com outras quinolonas devido à potencial resistência cruzada.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacinina a animais com função renal comprometida.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacinina a gatos, uma vez que doses superiores às recomendadas podem causar lesões da retina e cegueira (ver secção 4.10).

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à enrofloxacinina devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de derrame accidental sobre a pele ou olhos, lavar imediatamente com água.

Lavar as mãos após a administração. Não comer, beber ou fumar durante a aplicação do medicamento veterinário.

Administrar o medicamento veterinário com precaução, de forma a evitar a autoinjeção accidental. Em caso de autoinjeção accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Outras precauções

Nos países em que a alimentação de espécies em risco ou protegidas de aves necrófagas com corpos de animais mortos é permitida como medida de conservação (ver Decisão da Comissão 2003/322/CE), o possível risco no sucesso de eclosão dos ovos deve ser considerado antes de alimentar estas espécies com carcaças de animais de pecuária recentemente tratados com este medicamento veterinário.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais (por exemplo, diarreia) em casos muito raros. Normalmente, estes sinais são ligeiros e passageiros.

Reações locais no local de injeção

Nos suínos, podem ocorrer reações inflamatórias após administração intramuscular do medicamento veterinário. Podem persistir até 28 dias após a injeção.

Nos cães, pode ocorrer uma reação local moderada e passageira (como edema).

Nos coelhos, podem ocorrer reações (desde vermelhidão até lesões ulcerativas com perda profunda de tecido). Podem persistir pelo menos até 17 dias após a injeção.

Nos répteis e aves, pode ocorrer contusão muscular em casos muito raros.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

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

Os estudos de laboratório efetuados em ratos e coelhos não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, mas revelaram efeitos fetotóxicos a doses maternotóxicas.

Mamíferos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Aves e répteis

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a postura de ovos. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício-risco realizada pelo médico veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar enrofloxacin concomitantemente com substâncias antimicrobianas que atuam de modo antagonístico às quinolonas (por exemplo, macrólidos, tetraciclinas ou fenicóis).

Não administrar concomitantemente com teofilina, uma vez que a eliminação da teofilina pode ser adiada.

Cuidado especial deve ser tomado durante a administração concomitante de flunixin e enrofloxacin em cães, de forma a evitar reações adversas medicamentosas. A diminuição nas depurações dos fármacos como resultado da administração concomitante de flunixin e enrofloxacin indica que estas substâncias interagem durante a fase de eliminação. Desta forma, nos cães, a administração

concomitante de enrofloxacin e flunixin, aumentou a AUC e a semivida de eliminação da flunixin e aumentou a semivida de eliminação e reduziu a C_{max} da enrofloxacin.

4.9 Posologia e via de administração

Via subcutânea ou intramuscular.

As injeções repetidas devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal (pv) deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar subdosagem.

Cães e gatos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/5 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 dias.

O tratamento pode ser iniciado com o medicamento veterinário injetável e mantido com comprimidos de enrofloxacin. A duração do tratamento deve basear-se na duração do tratamento aprovado para a indicação aplicável do RCM dos comprimidos.

Suínos (leitões)

2,5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Infeção do trato digestivo ou septicemia causadas por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 2 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Nos suínos, a injeção deve ser administrada no pescoço, na base da orelha.

Não devem ser administrados mais de 3 ml por local de injeção intramuscular.

Coelhos

10 mg/kg pv, equivalente a 2 ml/5 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 a 10 dias consecutivos.

Roedores

10 mg/kg pv, equivalente a 0,4 ml/kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 a 10 dias consecutivos. Se necessário, dependendo da gravidade dos sinais clínicos, esta dose pode ser duplicada.

Répteis

Os répteis são ectotérmicos, dependem de fontes de calor externas para manter a sua temperatura corporal em níveis ótimos para o funcionamento correto de todos os sistemas corporais. O metabolismo das substâncias e a atividade do sistema imunitário são, assim, dependentes da temperatura corporal. Desta forma, o veterinário deve ter em consideração as necessidades corretas de temperatura da espécie do respetivo rptil e do estado de hidratação de cada doente. Para além disso, deve ser considerado que existem grandes diferenças no comportamento farmacocinético da enrofloxacin entre diferentes espécies, o que tmbm influenciar a decisão sobre a dosagem correta de “nome do medicamento (a completar a nível nacional)”. Desta forma, as recomendações aqui realizadas são podem ser consideradas como um ponto de partida para o estabelecimento da dose individual.

5-10 mg/kg pv, equivalente a 0,2-0,4 ml/kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 5 dias consecutivos.

Em casos individuais, pode ser necessária uma extensão do intervalo de tratamento para 48 horas. Em infeções complicadas, podem ser necessárias dosagens mais elevadas e ciclos de tratamento mais prolongados. A presença do sistema porta renal em répteis significa que é prudente administrar substâncias na metade anterior do corpo sempre que possível.

Aves ornamentais

20 mg/kg pv, equivalente a 0,8 ml/kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 5 a 10 dias consecutivos. Em caso de infecções complicadas, podem ser necessárias doses superiores.

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

Em casos de sobredosagem accidental, podem ocorrer perturbações gastrointestinais (p. ex. vômitos, diarreia) ou neurológicas.

Em suínos, não foram notificados efeitos adversos após a administração de doses 5 vezes superiores à dose recomendada.

Foi demonstrado que os gatos sofrem lesões oculares após administração de doses superiores a 15 mg/kg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos. Doses de 30 mg/kg administradas uma vez por dia durante 21 dias consecutivos demonstraram causar lesão ocular irreversível. Pode ocorrer cegueira quando administrados 50 mg/kg, uma vez por dia durante 21 dias consecutivos.

Em cães, coelhos, pequenos roedores, répteis e aves, não foram documentados casos de sobredosagem. Em caso de sobredosagem accidental, não há antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

Coelhos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Não administrar a aves destinadas ao consumo humano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico (fluoroquinolonas - enrofloxacin).
Código ATCVet: QJ01MA90.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Duas enzimas essenciais à replicação e transcrição de ADN, a ADN girase e a topoisomerase IV, foram identificadas como sendo os alvos moleculares das fluoroquinolonas. A inibição seletiva resulta da ligação não-covalente das moléculas de fluoroquinolonas a estas enzimas. As forquilha de replicação e os complexos translacionais não podem progredir para além dos complexos enzima-ADN-fluoroquinolona, e a inibição da síntese do ADN e mRNA leva a acontecimentos que resultam numa morte rápida e dependente da concentração farmacológica das bactérias patogénicas. O mecanismo de ação da enrofloxacin é bactericida e a atividade bactericida é dependente da concentração.

Espectro antibacteriano

A enrofloxacin é ativa contra muitas bactérias Gram-negativas, tais como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp. (por exemplo *Pasteurella multocida*), *Bordetella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., contra bactérias Gram-positivas, tais como *Staphylococcus* spp. (por exemplo *Staphylococcus aureus*) e contra *Mycoplasma* spp. nas doses terapêuticas recomendadas.

Tipos e mecanismos de resistência

A resistência às fluoroquinolonas tem cinco origens: (i) mutações pontuais nas codificações dos genes para a ADN girase e/ou topoisomerase IV que leva a alterações da respetiva enzima, (ii) alterações da permeabilidade ao fármaco nas bactérias Gram-negativas, (iii) mecanismos de efluxo, (iv) resistência mediada por plasmídeos e (v) proteínas protetoras da girase. Todos os mecanismos conduzem a uma sensibilidade reduzida das bactérias às fluoroquinolonas. A resistência cruzada na classe de fluoroquinolonas dos antimicrobianos é frequente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A enrofloxacin é rapidamente absorvida após injeção parentérica. A biodisponibilidade é elevada (aproximadamente 100% nos suínos), com uma ligação proteica plasmática reduzida a moderada (aproximadamente 20 a 50%). A enrofloxacin é metabolizada na substância ativa ciprofloxacina em aproximadamente 40% em cães e em menos de 10% em gatos e suínos.

As concentrações séricas de ciprofloxacina nos Papagaios Cinzentos Africanos foram de 3–78% da dose de enrofloxacin, com um aumento da razão ciprofloxacina/enrofloxacin com múltiplas doses.

A enrofloxacin e a ciprofloxacina são bem distribuídas em todos os tecidos-alvo, por exemplo pulmões, rins, pele e fígado, atingindo concentrações 2 a 3 vezes superiores do que no plasma. A substância não metabolizada e o metabolito ativo são eliminados do corpo através da urina e fezes. A acumulação no plasma não ocorre após um intervalo de tratamento de 24 h.

	Cães	Gatos	Coelhos	Suínos	Suínos
Regime de dose (mg/kg pv)	5	5	10	2,5	5
Via de administração	sc	sc	sc	im	im
T _{max} (h)	0,5	2	/	2	2
C _{max} (µg/ml)	1,8	1,3	/	0,7	1,6
AUC (µg·h/ml)	/	/	/	6,6	15,9
Semivida terminal (h)	/	/	/	13,12	8,10
Semivida de eliminação (h)	4,4	6,7	2,5	7,73	7,73
F (%)	/	/	/	95,6	/

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Álcool n-butílico

Hidróxido de potássio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 4 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Instruções de manuseamento: Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de vidro castanho (tipo I) com uma rolha de clorobutilo politetrafluoretileno (PTFE) e com uma cápsula de fecho *flip-off* com caixa de alumínio e botão de plástico *flip-off*.

Apresentações:

50 ml e 100 ml em caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

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

A completar a nível nacional.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

A completar a nível nacional.

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A completar a nível nacional.

<{MM/AAAA}>

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 25 mg/ml solução injetável
Enrofloxacina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml contém:
Enrofloxacina 25 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos, felinos, suínos (leitões), coelhos, roedores, répteis e aves ornamentais.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:
Carne e vísceras: 13 dias.
Coelhos:
Carne e vísceras: 6 dias.
Não administrar a aves destinadas ao consumo humano.

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

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Após a primeira perfuração do frasco administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

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

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

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

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 25 mg/ml solução injetável
Enrofloxacina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml contém:
Enrofloxacina 25 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos, felinos, suínos (leitões), coelhos, roedores, répteis e aves ornamentais.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SC, IM
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:
Carne e vísceras: 13 dias.
Coelhos:
Carne e vísceras: 6 dias.
Não administrar a aves destinadas ao consumo humano

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

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Após a primeira perfuração do frasco, administrar até ...

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

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

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

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

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

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
<Nome de fantasia> 25 mg/ml solução injetável

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

Titular da autorização de introdução no mercado:

A ser completado nacionalmente

Fabricante responsável pela liberação dos lotes:

A ser completado nacionalmente

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 25 mg/ml solução injetável

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

Cada ml contém 25 mg de enrofloxacin e 30 mg de álcool n-butílico como conservante.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Cães

Tratamento de infeções dos tratos digestivo, respiratório e urogenital (incluindo prostatite, como terapêutica antibiótica adjuvante para a piometrite), infeções da pele e de feridas, otite (externa/média), causadas por estirpes de *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp sensíveis à enrofloxacin.

Gatos

Tratamento de infeções dos tratos digestivo, respiratório e urogenital (como terapêutica antibiótica adjuvante para piometrite), infeções da pele e de feridas causadas por estirpes de *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp sensíveis à enrofloxacin.

Suínos (leitões)

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes sensíveis à enrofloxacin de *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Coelhos

Tratamento de infeções dos tratos digestivo e respiratório causadas por estirpes de *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* e *Staphylococcus* spp sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções da pele e de feridas causadas por estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis à enrofloxacin.

Roedores, répteis e aves ornamentais

Tratamento de infeções dos tratos digestivo e respiratório em que a experiência clínica, se possível, sustentada por testes de sensibilidade para o microrganismo causal, indica a enrofloxacin como a substância ativa de escolha.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a animais epilépticos, ou que sofram de convulsões, uma vez que a enrofloxacin pode causar estimulação do SNC.

Não administrar a cachorros durante o seu crescimento, i.e. em raças pequenas a cães com idade inferior a 8 meses, em raças grandes a cães com idade inferior a 12 meses, em raças gigantes a cães com idade inferior a 18 anos.

Não administrar a gatos com idade inferior a 8 semanas

6. REACÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais (por exemplo, diarreia) em casos muito raros. Normalmente, estes sinais são ligeiros e passageiros.

Reações locais no local de injeção

Nos suínos, podem ocorrer reações inflamatórias após administração intramuscular do medicamento veterinário. Podem persistir até 28 dias após a injeção.

Nos cães, pode ocorrer uma reação local moderada e passageira (como edema).

Nos coelhos, podem ocorrer reações (desde vermelhidão até lesões ulcerativas com perda profunda de tecido). Podem persistir pelo menos até 17 dias após a injeção.

Nos répteis e aves, pode ocorrer contusão muscular em casos muito raros.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

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

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos, felinos, suínos (leitões), coelhos, roedores, répteis e aves ornamentais.

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

Via subcutânea ou intramuscular.

As injeções repetidas devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

Cães e gatos

5 mg de enrofloxacin/kg de peso corporal (pv), equivalente a 1 ml/5 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 dias.

O tratamento pode ser iniciado com o medicamento veterinário injetável e mantido com comprimidos de enrofloxacin. A duração do tratamento deve basear-se na duração do tratamento aprovado para a indicação aplicável do RCM dos comprimidos.

Suínos (leitões)

2,5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Infeção do trato digestivo ou septicemia causadas por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 2 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Nos suínos, a injeção deve ser administrada no pescoço, na base da orelha.

Não devem ser administrados mais de 3 ml por local de injeção intramuscular.

Coelhos

10 mg/kg pv, equivalente a 2 ml/5 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 a 10 dias consecutivos.

Roedores

10 mg/kg pv, equivalente a 0,4 ml/kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 a 10 dias consecutivos. Se necessário, dependendo da gravidade dos sinais clínicos, esta dose pode ser duplicada.

Répteis

Os répteis são ectotérmicos, dependem de fontes de calor externas para manter a sua temperatura corporal em níveis ótimos para o funcionamento correto de todos os sistemas corporais. O metabolismo das substâncias e a atividade do sistema imunitário são, assim, dependentes da temperatura corporal. Desta forma, o veterinário deve ter em consideração as necessidades corretas de temperatura da espécie do respetivo réptil e do estado de hidratação de cada doente. Para além disso, deve ser considerado que existem grandes diferenças no comportamento farmacocinético da enrofloxacin entre diferentes espécies, o que também influenciará a decisão sobre a dosagem correta de “*nome do medicamento (a completar a nível nacional)*”. Desta forma, as recomendações aqui realizadas só podem ser consideradas como um ponto de partida para o estabelecimento da dose individual.

5-10 mg/kg pv, equivalente a 0,2-0,4 ml/kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 5 dias consecutivos.

Em casos individuais, pode ser necessária uma extensão do intervalo de tratamento para 48 horas. Em infeções complicadas, podem ser necessárias dosagens mais elevadas e ciclos de tratamento mais prolongados. A presença do sistema porta renal em répteis significa que é prudente administrar substâncias na metade anterior do corpo sempre que possível.

Aves ornamentais

20 mg/kg pv, equivalente a 0,8 ml/kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 5 a 10 dias consecutivos. Em caso de infeções complicadas, podem ser necessárias doses superiores.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar subdosagem.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

Coelhos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Não administrar a aves destinadas ao consumo humano.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não refrigerar ou congelar.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado no frasco depois de {abreviatura utilizada para a data de validade} A validade refere-se ao último dia do mês.

Prazo de validade após a primeira perfuração do frasco: 28 dias.

A data de eliminação deve ser registada no rótulo após a primeira perfuração do frasco.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para utilização em animais

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

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

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

A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana à enrofloxacin e diminuir a eficácia do tratamento com outras quinolonas devido à potencial resistência cruzada.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacin a animais com função renal comprometida.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacin a gatos, uma vez que doses superiores às recomendadas podem causar lesões da retina e cegueira (ver Sobredosagem).

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à enrofloxacin devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de derrame acidental sobre a pele ou olhos, lavar imediatamente com água.

Lavar as mãos após a administração. Não comer, beber ou fumar durante a aplicação do medicamento veterinário.

Administrar o medicamento veterinário com precaução, de forma a evitar a autoinjeção acidental. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Outras precauções

Nos países em que a alimentação de espécies em risco ou protegidas de aves necrófagas com corpos de animais mortos é permitida como medida de conservação (ver Decisão da Comissão 2003/322/CE), o possível risco no sucesso de eclosão dos ovos deve ser considerado antes de alimentar estas espécies com carcaças de animais de pecuária recentemente tratados com este medicamento veterinário.

Gestação e lactação, e postura

Os estudos de laboratório efetuados em ratos e coelhos não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, mas revelaram efeitos fetotóxicos a doses maternotóxicas.

Mamíferos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Aves e répteis

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a postura de ovos. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício-risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar enrofloxacinina concomitantemente com substâncias antimicrobianas que atuam de modo antagonístico às quinolonas (por exemplo, macrólidos, tetraciclina ou fenicóis).

Não administrar concomitantemente com teofilina, uma vez que a eliminação da teofilina pode ser adiada.

Cuidado especial deve ser tomado durante a administração concomitante de flunixinina e enrofloxacinina em cães, de forma a evitar reações adversas medicamentosas. A diminuição nas depurações dos fármacos como resultado da administração concomitante de flunixinina e enrofloxacinina indica que estas substâncias interagem durante a fase de eliminação. Desta forma, nos cães, a administração concomitante de enrofloxacinina e flunixinina, aumentou a AUC e a semivida de eliminação da flunixinina e aumentou a semivida de eliminação e reduziu a C_{max} da enrofloxacinina.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Em casos de overdosagem acidental, podem ocorrer perturbações gastrointestinais (p. ex. vômitos, diarreia) ou neurológicas.

Em suínos, não foram notificados efeitos adversos após a administração de doses 5 vezes superiores à dose recomendada.

Foi demonstrado que os gatos sofrem lesões oculares após administração de doses superiores a 15 mg/kg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos. Doses de 30 mg/kg administradas uma vez por dia durante 21 dias consecutivos demonstraram causar lesão ocular irreversível. Pode ocorrer cegueira quando administrados 50 mg/kg, uma vez por dia durante 21 dias consecutivos.

Em cães, coelhos, pequenos roedores, répteis e aves, não foram documentados casos de overdosagem. Em caso de overdosagem acidental, não há antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

Incompatibilidades

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

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

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

A ser completado nacionalmente.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 50 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa

Enrofloxacin 50 mg

Excipiente(s):

Álcool n-butílico: 30 mg.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, de cor amarelo-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies-alvo

Bovinos (vitelos), ovinos, caprinos, suínos, caninos e felinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies alvo

Vitelos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* e *Mycoplasma* spp. sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de artrite aguda associada a micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* sensíveis à enrofloxacin.

Ovinos

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Caprinos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Suínos

Tratamento de infecções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma spp.* e *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infecções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Cães

Tratamento de infecções dos tratos respiratório, digestivo e urogenital (incluindo prostatite, terapêutica antibiótica adjuvante para a piometrite), infecções da pele e feridas, otite (externa/média) causada por estirpes de *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.* e *Proteus spp.* sensíveis à enrofloxacin.

Gatos

Tratamento de infecções dos tratos respiratório, digestivo e urogenital (como terapêutica antibiótica concomitante para a piometrite), infecções da pele e feridas causadas por estirpes sensíveis à enrofloxacin de, por exemplo: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.* e *Proteus spp.*

4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a animais epilépticos, ou que sofram de convulsões, uma vez que a enrofloxacin pode causar estimulação do SNC.

Não administrar a cachorros durante o seu crescimento, i.e. em raças pequenas a cães com idade inferior a 8 meses, em raças grandes a cães com idade inferior a 12 meses, em raças gigantes a cães com idade inferior a 18 anos.

Não administrar a gatos com idade inferior a 8 semanas.

Não administrar a equinos em crescimento devido a possíveis efeitos adversos no desenvolvimento da cartilagem articular.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não existem.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

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

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

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

A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana à enrofloxacin e diminuir a eficácia do tratamento com outras quinolonas devido à potencial resistência cruzada.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacin a animais com função renal comprometida.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacin a gatos, uma vez que doses superiores às recomendadas podem causar lesões da retina e cegueira. Em gatos com menos de 5 kg, a dosagem de 25 mg/ml é mais adequada, de modo a evitar o risco de sobredosagem (ver secção 4.10).

Foram observadas alterações degenerativas da cartilagem articular em vitelos tratados oralmente com 30 mg de enrofloxacin/kg peso corporal durante 14 dias.

A administração de enrofloxacin em borregos em crescimento, na dose recomendada, durante 15 dias, causou alterações histológicas na cartilagem articular, não associada a sinais clínicos.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à enrofloxacin devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de derrame acidental sobre a pele ou olhos, lavar imediatamente com água.

Lavar as mãos após a administração. Não comer, beber ou fumar durante a aplicação do medicamento veterinário.

Administrar o medicamento veterinário com precaução, de forma a evitar a autoinjeção acidental. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Outras precauções

Nos países em que a alimentação de espécies em risco ou protegidas de aves necrófagas com corpos de animais mortos é permitida como medida de conservação (ver Decisão da Comissão 2003/322/CE), o possível risco no sucesso de eclosão dos ovos deve ser considerado antes de alimentar estas espécies com carcaças de animais de pecuária recentemente tratados com este medicamento veterinário.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais (por exemplo, diarreia) em casos muito raros. Normalmente, estes sinais são ligeiros e passageiros.

Reações locais no local de injeção

Nos vitelos, podem ocorrer reações cutâneas locais passageiras, em casos muitos raros, e que podem ser observadas até 14 dias.

Nos suínos, podem ocorrer reações inflamatórias após a administração intramuscular do medicamento veterinário. Podem persistir até 28 dias após a injeção.

Nos cães, pode ocorrer uma reação local moderada e passageira (como edema).

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

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

Os estudos de laboratório efetuados em ratos e coelhos não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, mas revelaram efeitos fetotóxicos em doses maternotóxicas.

Mamíferos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar enrofloxacin concomitantemente com substâncias antimicrobianas que atuam de modo antagonístico às quinolonas (por exemplo, macrólidos, tetraciclinas ou fenicóis).

Não administrar concomitantemente com teofilina, uma vez que a eliminação da teofilina pode ser adiada.

Cuidado especial deve ser tomado durante a administração concomitante de flunixin e enrofloxacin em cães, de forma a evitar reações adversas medicamentosas. A diminuição nas depurações dos fármacos como resultado da administração concomitante de flunixin e enrofloxacin indica que estas substâncias interagem durante a fase de eliminação. Desta forma, nos cães, a administração concomitante de enrofloxacin e flunixin, aumentou a AUC e a semivida de eliminação da flunixin e aumentou a semivida de eliminação e reduziu a C_{max} da enrofloxacin.

4.9 Posologia e via de administração

Via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

As injeções repetidas devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal (pv) deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar subdosagem.

Vitelos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, uma vez por dia durante 3-5 dias.

Artrite aguda associada a micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* suscetíveis à enrofloxacin: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, uma vez por dia durante 5 dias.

O medicamento veterinário pode ser administrado por via intravenosa lenta ou subcutânea.

Não devem ser administrados mais de 10 ml por local de injeção subcutânea.

Ovinos e caprinos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 3 dias.

Não devem ser administrados mais de 6 ml por local de injeção subcutânea.

Suínos

2,5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 0,5 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Infeção do trato digestivo ou septicemia causadas por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Nos suínos, a injeção deve ser administrada no pescoço, na base da orelha.

Não devem ser administrados mais de 3 ml por local de injeção intramuscular.

Cães e gatos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/5 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 dias.

O tratamento pode ser iniciado com o medicamento veterinário injetável e mantido com comprimidos de enrofloxacin. A duração do tratamento deve basear-se na duração do tratamento aprovado para a indicação aplicável do RCM dos comprimidos.

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

Em casos de sobredosagem acidental, podem ocorrer perturbações gastrointestinais (p. ex. vômitos, diarreia) ou neurológicas.

Em suínos, não foram notificados efeitos adversos após a administração de doses 5 vezes superiores à dose recomendada.

Foi demonstrado que os gatos sofrem lesões oculares após administração de doses superiores a 15 mg/kg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos. Doses de 30 mg/kg administradas uma vez por dia durante 21 dias consecutivos demonstraram causar lesão ocular irreversível. Pode ocorrer cegueira quando administrados 50 mg/kg, uma vez por dia durante 21 dias consecutivos.

Em cães, bovinos, ovinos e caprinos, não foram documentados casos de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem acidental, não há antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Vitelos:

Após injeção intravenosa: Carne e vísceras: 5 dias.

Após injeção subcutânea: Carne e vísceras: 10 dias.

Não é autorizada a administração a fêmeas produtoras de leite destinado ao consumo humano.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico (fluoroquinolonas - enrofloxacin).
Código ATCVet: QJ01MA90.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Duas enzimas essenciais à replicação e transcrição de ADN, a ADN girase e a topoisomerase IV, foram identificadas como sendo os alvos moleculares das fluoroquinolonas. A inibição seletiva resulta da ligação não-covalente das moléculas de fluoroquinolonas a estas enzimas. As forquilha de replicação e os complexos translacionais não podem progredir para além dos complexos enzima-ADN-fluoroquinolona, e a inibição da síntese do ADN e mRNA evita acontecimentos que resultam numa morte rápida e dependente da concentração farmacológica das bactérias patogénicas. O mecanismo de ação da enrofloxacin é bactericida e a atividade bactericida é dependente da concentração.

Espectro antibacteriano

A enrofloxacin é ativa contra muitas bactérias Gram-negativas, tais como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (por exemplo

Pasteurella multocida), *Bordetella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., contra bactérias Gram-positivas, tais como *Staphylococcus* spp. (por exemplo *Staphylococcus aureus*) e contra *Mycoplasma* spp. nas doses terapêuticas recomendadas.

Tipos e mecanismos de resistência

A resistência às fluoroquinolonas tem cinco origens: (i) mutações pontuais nas codificações dos genes para a ADN girase e/ou topoisomerase IV que leva a alterações da respetiva enzima, (ii) alterações da permeabilidade ao fármaco nas bactérias Gram-negativas, (iii) mecanismos de efluxo, (iv) resistência mediada por plasmídeos e (v) proteínas protetoras da girase. Todos os mecanismos conduzem a uma sensibilidade reduzida das bactérias às fluoroquinolonas. A resistência cruzada na classe de fluoroquinolonas dos antimicrobianos é frequente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A enrofloxacin é rapidamente absorvida após injeção parentérica. A biodisponibilidade é elevada (aproximadamente 100% nos suínos e bovinos), com uma ligação proteica plasmática reduzida a moderada (aproximadamente 20 a 50%). A enrofloxacin é metabolizada na substância ativa ciprofloxacina em aproximadamente 40 % em cães e ruminantes e em menos de 10 % em suínos e gatos.

A enrofloxacin e a ciprofloxacina são bem distribuídas em todos os tecidos-alvo, por exemplo pulmões, rins, pele e fígado, atingindo concentrações 2 a 3 vezes superiores do que no plasma. A substância parentérica e o metabolito ativo são eliminados do corpo através da urina e fezes.

A acumulação no plasma não ocorre após um intervalo de tratamento de 24 h.

No leite, a maioria da atividade farmacológica é relativa à ciprofloxacina. As concentrações máximas totais do fármaco são atingidas 2 horas após o tratamento, o que demonstra uma exposição total de aproximadamente 3 vezes superior ao longo do intervalo posológico de 24 horas, em comparação com o plasma.

	Cães	Gatos	Suínos	Suínos	Bovinos	Vitelos
Regime de dose (mg/kg pv)	5	5	2,5	5	5	5
Via de administração	sc	sc	im	im	iv	sc
T _{max} (h)	0,5	2	2	2	/	1,2
C _{max} (µg/ml)	1,8	1,3	0,7	1,6	/	0,73
AUC (µg·h/ml)	/	/	6,6	15,9	7,11	3,09
Semivida terminal (h)	/	/	13,12	8,10	/	2,34
Semivida de eliminação (h)	4,4	6,7	7,73	7,73	2,2	/
F (%)	/	/	95,6	/	/	/

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Álcool n-butílico

Hidróxido de potássio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 4 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário 28 dias.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conselho de manuseamento: Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de vidro castanho (tipo I) com uma rolha de clorobutilo politetrafluoretileno (PTFE) e com uma cápsula de fecho *flip-off* com caixa de alumínio e botão de plástico *flip-off*.

Apresentações:

50 ml e 100 ml em caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

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

A ser completado nacionalmente.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

A ser completado nacionalmente.

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A ser completado nacionalmente.

<{MM/AAAA}>

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 50 mg/ml solução injetável
Enrofloxacin

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml contém:
Enrofloxacin 50 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos (vitelos), ovinos, caprinos, suínos, caninos e felinos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Vitelos:

IV: Carne e vísceras: 5 dias.

SC: Carne e vísceras: 10 dias.

Não é autorizada a administração a fêmeas produtoras de leite destinado ao consumo humano.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

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

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Após a primeira perfuração do frasco administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

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

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

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

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 50 mg/ml solução injetável
Enrofloxacina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml contém:
Enrofloxacina 50 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos (vitelos), ovinos, caprinos, suínos, caninos e felinos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

IV, SC, IM
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇAVitelos:

IV: Carne e vísceras: 5 dias.

SC: Carne e vísceras: 10 dias.

Não é autorizada a administração a fêmeas produtoras de leite destinado ao consumo humano.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

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

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Após a primeira perfuração do frasco, administrar até ...

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

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

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

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

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

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
<Nome de fantasia> 50 mg/ml solução injetável

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

Titular da autorização de introdução no mercado:

A ser completado nacionalmente

Fabricante responsável pela liberação dos lotes:

A ser completado nacionalmente

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 50 mg/ml solução injetável

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

Cada ml contém 50 mg de enrofloxacin e 30 mg de álcool n-butílico como conservante.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Vitelos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* e *Mycoplasma* spp. sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de artrite aguda associada a micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* sensíveis à enrofloxacin.

Ovinos

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Caprinos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Suínos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. e *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Cães

Tratamento de infecções dos tratos respiratório, digestivo e urogenital (incluindo prostatite, terapêutica antibiótica adjuvante para a piometrite), infecções da pele e feridas, otite (externa/média) causada por estirpes de *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp. sensíveis à enrofloxacin.

Gatos

Tratamento de infecções dos tratos respiratório, digestivo e urogenital (como terapêutica antibiótica concomitante para a piometrite), infecções da pele e feridas causadas por estirpes sensíveis à enrofloxacin de, por exemplo: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a animais epilépticos, ou que sofram de convulsões, uma vez que a enrofloxacin pode causar estimulação do SNC.

Não administrar a cachorros durante o seu crescimento, i.e. em raças pequenas a cães com idade inferior a 8 meses, em raças grandes a cães com idade inferior a 12 meses, em raças gigantes a cães com idade inferior a 18 anos.

Não administrar a gatos com idade inferior a 8 semanas.

Não administrar a equinos em crescimento devido a possíveis efeitos adversos no desenvolvimento da cartilagem articular.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais (por exemplo, diarreia) em casos muito raros. Normalmente, estes sinais são ligeiros e passageiros.

Reações locais no local de injeção

Nos vitelos, podem ocorrer reações cutâneas locais passageiras, em casos muitos raros, e que podem ser observadas até 14 dias.

Nos suínos, podem ocorrer reações inflamatórias após a administração intramuscular do medicamento veterinário. Podem persistir até 28 dias após a injeção.

Nos cães, pode ocorrer uma reação local moderada e passageira (como edema).

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

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

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos (vitelos), ovinos, caprinos, suínos, caninos e felinos.

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

Via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

As injeções repetidas devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

Vitelos

5 mg de enrofloxacin/kg de peso corporal (pv), equivalente a 1 ml/10 kg pv, uma vez por dia durante 3-5 dias.

Artrite aguda associada a micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* suscetíveis à enrofloxacin: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, uma vez por dia durante 5 dias.

O medicamento veterinário pode ser administrado por via intravenosa lenta ou subcutânea. Não devem ser administrados mais de 10 ml por local de injeção subcutânea.

Ovinos e caprinos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 3 dias.

Não devem ser administrados mais de 6 ml por local de injeção subcutânea.

Suínos

2,5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 0,5 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Infeção do trato digestivo ou septicemia causadas por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/10 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Nos suínos, a injeção deve ser administrada no pescoço, na base da orelha.

Não devem ser administrados mais de 3 ml por local de injeção intramuscular.

Cães e gatos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/5 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 5 dias.

O tratamento pode ser iniciado com o medicamento veterinário injetável e mantido com comprimidos de enrofloxacin. A duração do tratamento deve basear-se na duração do tratamento aprovado para a indicação aplicável do RCM dos comprimidos.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar subdosagem.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Vitelos:

Após injeção intravenosa: Carne e vísceras: 5 dias.

Após injeção subcutânea: Carne e vísceras: 10 dias.

Não é autorizada a administração a fêmeas produtoras de leite destinado ao consumo humano.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não refrigerar ou congelar.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado no frasco depois de {abreviatura utilizada para a data de validade} A validade refere-se ao último dia do mês.

Prazo de validade após a primeira perfuração do frasco: 28 dias.

A data de eliminação deve ser registrada no rótulo após a primeira perfuração do frasco.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para utilização em animais

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

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

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

A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana à enrofloxacin e diminuir a eficácia do tratamento com outras quinolonas devido à potencial resistência cruzada.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacin a animais com função renal comprometida.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar-se enrofloxacin a gatos, uma vez que doses superiores às recomendadas podem causar lesões da retina e cegueira. Em gatos com menos de 5 kg, a dosagem de 25 mg/ml é mais adequada, de modo a evitar o risco de sobredosagem (ver Sobredosagem).

Foram observadas alterações degenerativas da cartilagem articular em vitelos tratados oralmente com 30 mg de enrofloxacin/kg peso corporal durante 14 dias.

A administração de enrofloxacin em borregos em crescimento, na dose recomendada, durante 15 dias, causou alterações histológicas na cartilagem articular, não associada a sinais clínicos.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à enrofloxacin devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de derrame acidental sobre a pele ou olhos, lavar imediatamente com água.

Lavar as mãos após a administração. Não comer, beber ou fumar durante a aplicação do medicamento veterinário.

Administrar o medicamento veterinário com precaução, de forma a evitar a autoinjeção acidental.

Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Gestação e lactação

Os estudos de laboratório efetuados em ratos e coelhos não revelaram quaisquer efeitos teratogênicos, mas revelaram efeitos fetotóxicos em doses materno-tóxicas.

Mamíferos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar enrofloxacinina concomitantemente com substâncias antimicrobianas que atuam de modo antagonístico às quinolonas (por exemplo, macrólidos, tetraciclina ou fenicóis).

Não administrar concomitantemente com teofilina, uma vez que a eliminação da teofilina pode ser adiada.

Cuidado especial deve ser tomado durante a administração concomitante de flunixinina e enrofloxacinina em cães, de forma a evitar reações adversas medicamentosas. A diminuição nas depurações dos fármacos como resultado da administração concomitante de flunixinina e enrofloxacinina indica que estas substâncias interagem durante a fase de eliminação. Desta forma, nos cães, a administração concomitante de enrofloxacinina e flunixinina, aumentou a AUC e a semivida de eliminação da flunixinina e aumentou a semivida de eliminação e reduziu a C_{max} da enrofloxacinina.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Em casos de sobredosagem acidental, podem ocorrer perturbações gastrointestinais (p. ex. vômitos, diarreia) ou neurológicas.

Em suínos, não foram notificados efeitos adversos após a administração de doses 5 vezes superiores à dose recomendada.

Foi demonstrado que os gatos sofrem lesões oculares após administração de doses superiores a 15 mg/kg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos. Doses de 30 mg/kg administradas uma vez por dia durante 21 dias consecutivos demonstraram causar lesão ocular irreversível. Pode ocorrer cegueira quando administrados 50 mg/kg, uma vez por dia durante 21 dias consecutivos.

Em cães, bovinos, ovinos e caprinos, não foram documentados casos de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem acidental, não há antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

Incompatibilidades

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

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

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

A ser completado nacionalmente.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 100 mg/ml solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa:

Enrofloxacin 100 mg

Excipientes:

Álcool n-butílico: 30 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

Solução límpida, de cor amarelo-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies-alvo

Bovinos, ovinos, caprinos e suínos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Bovinos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* e *Mycoplasma* spp sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite aguda grave causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de artrite aguda associada a micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* sensíveis à enrofloxacin em bovinos com idade inferior a 2 anos.

Ovinos

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Caprinos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Suínos

Tratamento de infecções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. e *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infecções do trato urinário causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento da síndrome da disgalactia pós-parto, SDP (síndrome MMA) causada por estirpes de *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infecções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a equinos em crescimento devido a possíveis efeitos adversos no desenvolvimento da cartilagem articular.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não existem.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

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

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

Sempre que possível, a administração de fluoroquinolonas deve basear-se em testes de sensibilidade.

A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana à enrofloxacin e diminuir a eficácia do tratamento com outras quinolonas devido à potencial resistência cruzada.

Foram observadas alterações degenerativas da cartilagem articular em vitelos tratados oralmente com 30 mg de enrofloxacin/kg de peso corporal durante 14 dias.

A administração de enrofloxacin em borregos em crescimento, na dose recomendada, durante 15 dias, causou alterações histológicas na cartilagem articular, não associada a sinais clínicos.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à enrofloxacin devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de derrame acidental sobre a pele ou olhos, lavar imediatamente com água.

Lavar as mãos após a administração. Não comer, beber ou fumar durante a aplicação do medicamento veterinário.

Administrar o medicamento veterinário com precaução, de forma a evitar a autoinjeção acidental. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Outras precauções

Nos países em que a alimentação de espécies em risco ou protegidas de aves necrófagas com corpos de animais mortos é permitida como medida de conservação (ver Decisão da Comissão 2003/322/CE), o possível risco no sucesso de eclosão dos ovos deve ser considerado antes de alimentar estas espécies com carcaças de animais de pecuária recentemente tratados com este medicamento veterinário.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais (por exemplo, diarreia) em casos muito raros. Normalmente, estes sinais são ligeiros e passageiros.

Em casos muito raros, o tratamento intravenoso de bovinos pode provocar reações de choque, presumivelmente como resultado de compromisso circulatório.

Reações locais no local de injeção

Nos suínos, podem ocorrer reações inflamatórias após administração intramuscular do medicamento veterinário. Podem persistir até 28 dias após a injeção.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

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

Bovinos

A segurança do medicamento veterinário foi determinada em vacas em gestação durante o 1º trimestre da gestação. O medicamento veterinário pode ser administrado a vacas em gestação durante o 1º trimestre de gestação.

A administração do medicamento veterinário nos últimos 3 trimestres de gestação deve estar em conformidade com a avaliação de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

O medicamento veterinário pode ser administrado a vacas durante a lactação.

Ovinos e caprinos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Suínos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

O medicamento veterinário pode ser administrado a porcas durante a lactação.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar enrofloxacin concomitantemente com substâncias antimicrobianas que atuam de modo antagonístico às quinolonas (por exemplo, macrólidos, tetraciclins ou fenicóis).

Não administrar concomitantemente com teofilina, uma vez que a eliminação da teofilina pode ser adiada.

4.9 Posologia e via de administração

Via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

As injeções repetidas devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal (pv) deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar subdosagem.

Bovinos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, uma vez por dia durante 3-5 dias.

Artrite aguda associada ao micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* sensíveis à enrofloxacin em bovinos com idade inferior a 2 anos: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, uma vez por dia durante 5 dias.

O medicamento veterinário pode ser administrado por via intravenosa lenta ou subcutânea.

Mastite aguda causada por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, por via intravenosa lenta uma vez por dia durante dois dias consecutivos.

A segunda dose pode ser administrada por via subcutânea. Neste caso, aplica-se o intervalo de segurança após injeção subcutânea.

Não devem ser administrados mais de 10 ml por local de injeção subcutânea.

Ovinos e caprinos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 3 dias.

Não devem ser administrados mais de 6 ml por local de injeção subcutânea.

Suínos

2,5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 0,5 ml/20 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Infeção do trato digestivo ou septicemia causadas por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Nos suínos, a injeção deve ser administrada no pescoço, na base da orelha.

Não devem ser administrados mais de 3 ml por local de injeção intramuscular.

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

Em casos de sobredosagem acidental, podem ocorrer perturbações gastrointestinais (p. ex. vômitos, diarreia) ou neurológicas.

Em suínos, não foram notificados efeitos adversos após a administração de doses 5 vezes superiores à dose recomendada.

Em bovinos, ovinos e caprinos, não foram documentados casos de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem acidental, não há antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Bovinos:

Após injeção intravenosa:

Carne e vísceras: 5 dias.

Leite: 3 dias.

Após injeção subcutânea:

Carne e vísceras: 10 dias.

Leite: 4 dias.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico (fluoroquinolonas - enrofloxacin).
Código ATCVet: QJ01MA90.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Duas enzimas essenciais à replicação e transcrição de ADN, a ADN girase e a topoisomerase IV, foram identificadas como sendo os alvos moleculares das fluoroquinolonas. A inibição seletiva resulta da ligação não-covalente das moléculas de fluoroquinolonas a estas enzimas. As forquilha de replicação e os complexos translacionais não podem progredir para além dos complexos enzima-ADN-fluoroquinolona, e a inibição da síntese do ADN e mRNA leva a acontecimentos que resultam numa morte rápida e dependente da concentração farmacológica das bactérias patogénicas. O mecanismo de ação da enrofloxacin é bactericida e a atividade bactericida é dependente da concentração.

Espectro antibacteriano

A enrofloxacin é ativa contra muitas bactérias Gram-negativas, tais como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (por exemplo *Pasteurella multocida*), contra bactérias Gram-positivas, tais como *Staphylococcus* spp. (por exemplo *Staphylococcus aureus*) e contra *Mycoplasma* spp. nas doses terapêuticas recomendadas.

Tipos e mecanismos de resistência

A resistência às fluoroquinolonas tem cinco origens: (i) mutações pontuais nas codificações dos genes para a ADN girase e/ou topoisomerase IV que leva a alterações da respetiva enzima, (ii) alterações da permeabilidade ao fármaco nas bactérias Gram-negativas, (iii) mecanismos de efluxo, (iv) resistência mediada por plasmídeos e (v) proteínas protetoras da girase. Todos os mecanismos conduzem a uma sensibilidade reduzida das bactérias às fluoroquinolonas. A resistência cruzada na classe de fluoroquinolonas dos antimicrobianos é frequente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A enrofloxacin é rapidamente absorvida após injeção parentérica. A biodisponibilidade é elevada (aproximadamente 100% nos suínos e bovinos), com uma ligação proteica plasmática reduzida a moderada (aproximadamente 20 a 50%). A enrofloxacin é metabolizada na substância ativa ciprofloxacina em aproximadamente 40% em ruminantes e em menos de 10% em suínos.

A enrofloxacin e a ciprofloxacina são bem distribuídas por todos os tecidos-alvo, por exemplo, pulmões, rins, pele e fígado, atingindo concentrações 2 a 3 vezes superiores do que no plasma. A substância não metabolizada e o metabolito ativo são eliminados do corpo através da urina e fezes.

A acumulação no plasma não ocorre após um intervalo de tratamento de 24 h.

No leite, a maioria da atividade farmacológica é relativa à ciprofloxacina. As concentrações máximas totais do fármaco são atingidas 2 horas após o tratamento, o que demonstra uma exposição total de aproximadamente 3 vezes superior ao longo do intervalo posológico de 24 horas, em comparação com o plasma.

	Suíños	Suíños	Bovinos	Bovinos
Regime de dose (mg/kg pv)	2,5	5	5	5
Via de administração	im	im	iv	sc
T _{max} (h)	2	2	/	3,5
C _{max} (µg/ml)	0,7	1,6	/	0,733
AUC (µg·h/ml)	6,6	15,9	9,8	5,9
Semivida terminal (h)	13,12	8,10	/	7,8
Semivida de eliminação (h)	7,73	7,73	2,3	
F (%)	95,6	/	/	88,2

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Álcool n-butílico

Hidróxido de potássio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 4 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conselho de manuseamento: Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de vidro castanho (tipo I) com uma rolha de clorobutilo politetrafluoretileno (PTFE) e com uma cápsula de fecho *flip-off* com caixa de alumínio e botão de plástico *flip-off*.

Apresentações:

50 ml e 100 ml em caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente.

{Nome e endereço}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

A ser completado nacionalmente.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

A ser completado nacionalmente.

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A completar a nível nacional.

<{MM/AAAA}>

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 100 mg/ml solução injetável
Enrofloxacina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml contém:
Enrofloxacina 100 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, ovinos, caprinos e suínos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Bovinos:

IV: Carne e vísceras: 5 dias.

Leite: 3 dias.

SC: Carne e vísceras: 10 dias.

Leite: 4 dias.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

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

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Após a primeira perfuração do frasco administrar no prazo de 28 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

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

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

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

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de vidro

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 100 mg/ml solução injetável
Enrofloxacina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada ml contém:
Enrofloxacina 100 mg.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, ovinos, caprinos e suínos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

IV, SC, IM
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇABovinos:

IV: Carne e vísceras: 5 dias.

Leite: 3 dias.

SC: Carne e vísceras: 10 dias.

Leite: 4 dias.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

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

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Após a primeira perfuração do frasco, administrar até ...

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

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

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

Uso veterinário

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

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

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

{Nome e endereço}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
<Nome de fantasia> 100 mg/ml solução injetável

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

Titular da autorização de introdução no mercado:

A ser completado nacionalmente

Fabricante responsável pela liberação dos lotes:

A ser completado nacionalmente

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 100 mg/ml solução injetável

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

Cada ml contém 100 mg de enrofloxacin e 30 mg de álcool n-butílico como conservante.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Bovinos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* e *Mycoplasma* spp sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite aguda grave causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de artrite aguda associada a micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* sensíveis à enrofloxacin em bovinos com idade inferior a 2 anos.

Ovinos

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Caprinos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de mastite causada por estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Suínos

Tratamento de infeções do trato respiratório causadas por estirpes de *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. e *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infeções do trato urinário causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento da síndrome da disgalactia pós-parto, SDP (síndrome MMA) causada por estirpes de *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de infecções do trato digestivo causadas por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

Tratamento de septicemia causada por estirpes de *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacin.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a equinos em crescimento devido a possíveis efeitos adversos no desenvolvimento da cartilagem articular.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais (por exemplo, diarreia) em casos muito raros. Normalmente, estes sinais são ligeiros e passageiros.

Em casos muito raros, o tratamento intravenoso de bovinos pode provocar reações de choque, presumivelmente como resultado de compromisso circulatório.

Reações locais no local de injeção

Nos suínos, podem ocorrer reações inflamatórias após administração intramuscular do medicamento veterinário. Podem persistir até 28 dias após a injeção.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

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

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos, ovinos, caprinos e suínos.

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

Via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

As injeções repetidas devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

Bovinos

5 mg de enrofloxacin/kg de peso corporal (pv), equivalente a 1 ml/20 kg pv, uma vez por dia durante 3-5 dias.

Artrite aguda associada ao micoplasma causada por estirpes de *Mycoplasma bovis* sensíveis à enrofloxacin em bovinos com idade inferior a 2 anos: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, uma vez por dia durante 5 dias.

O medicamento veterinário pode ser administrado por via intravenosa lenta ou subcutânea.

Mastite aguda causada por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, por via intravenosa lenta uma vez por dia durante dois dias consecutivos.
A segunda dose pode ser administrada por via subcutânea. Neste caso, aplica-se o intervalo de segurança após injeção subcutânea.

Não devem ser administrados mais de 10 ml por local de injeção subcutânea.

Ovinos e caprinos

5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, por injeção subcutânea uma vez por dia durante 3 dias.

Não devem ser administrados mais de 6 ml por local de injeção subcutânea.

Suínos

2,5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 0,5 ml/20 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Infeção do trato digestivo ou septicemia causadas por *Escherichia coli*: 5 mg de enrofloxacin/kg pv, equivalente a 1 ml/20 kg pv, por injeção intramuscular uma vez por dia durante 3 dias.

Nos suínos, a injeção deve ser administrada no pescoço, na base da orelha.

Não devem ser administrados mais de 3 ml por local de injeção intramuscular.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, de forma a evitar subdosagem.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Bovinos:

Após injeção intravenosa:

Carne e vísceras: 5 dias.

Leite: 3 dias.

Após injeção subcutânea:

Carne e vísceras: 10 dias.

Leite: 4 dias.

Ovinos:

Carne e vísceras: 4 dias.

Leite: 3 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 6 dias.

Leite: 4 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 13 dias.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não refrigerar ou congelar.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado no frasco depois de {abreviatura utilizada para a data de validade} A validade refere-se ao último dia do mês.

Prazo de validade após a primeira perfuração do frasco: 28 dias.

A data de eliminação deve ser registada no rótulo após a primeira perfuração do frasco.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para utilização em animais

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

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

Sempre que possível, a administração de fluoroquinolonas deve basear-se em testes de sensibilidade.

A administração deste medicamento veterinário, fora das indicações do RCM, pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana à enrofloxacin e diminuir a eficácia do tratamento com outras quinolonas devido à potencial resistência cruzada.

Foram observadas alterações degenerativas da cartilagem articular em vitelos tratados oralmente com 30 mg de enrofloxacin/kg peso corporal durante 14 dias.

A administração de enrofloxacin em borregos em crescimento, na dose recomendada, durante 15 dias, causou alterações histológicas na cartilagem articular, não associada a sinais clínicos.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a enrofloxacin devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de derrame acidental sobre a pele ou olhos, lavar imediatamente com água.

Lavar as mãos após a administração. Não comer, beber ou fumar durante a aplicação do medicamento veterinário.

Administrar o medicamento veterinário com precaução, de forma a evitar a autoinjeção acidental. Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Gestação e lactação

Bovinos

A segurança do medicamento veterinário foi determinada em vacas em gestação durante o 1º trimestre da gestação. O medicamento veterinário pode ser administrado a vacas em gestação durante o 1º trimestre de gestação.

A administração do medicamento veterinário nos últimos 3 trimestres de gestação deve estar em conformidade com a avaliação de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

O medicamento veterinário pode ser administrado a vacas durante a lactação.

Ovinos e caprinos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e lactação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Suínos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

O medicamento veterinário pode ser administrado a porcas durante a lactação.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar enrofloxacin concomitantemente com substâncias antimicrobianas que atuam de modo antagonístico às quinolonas (por exemplo, macrólidos, tetraciclinas ou fenicóis).

Não administrar concomitantemente com teofilina, uma vez que a eliminação da teofilina pode ser adiada.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Em casos de sobredosagem acidental, podem ocorrer perturbações gastrointestinais (p. ex. vômitos, diarreia) ou neurológicas.

Em suínos, não foram notificados efeitos adversos após a administração de doses 5 vezes superiores à dose recomendada.

Em bovinos, ovinos e caprinos, não foram documentados casos de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem acidental, não há antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

Incompatibilidades

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

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

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

A ser completado nacionalmente.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.