

Bilag I

**Liste med særnavne, lægemiddelformer, det
veterinærmedicinske lægemiddels styrker, dyrearter,
indgivelsesmåder, markedsføringsindehavere i
medlemsstaterne**

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Østrig	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Østrig	Baytril 25 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte, kaniner, gnavere (undtaget: marsvin, hamster), eksotiske dyr (krybdyr, fugle), svin (pattegrise, svin < 30 kg krobsvægt)
Østrig	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Østrig	Baytril 50 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, svin, kalve
Østrig	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Østrig	Baytril 100 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 2,5%	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Katte, hunde
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril Piglet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril Swine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin
Bulgarien	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Байтрил 5% инжективен разтвор	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, svin, hunde
Cypern	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	BAYTRIL INJECTION 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, svin, hunde
Tjekkiet	BAYER s.r.o. Siemensova 2717/4 155 00 Praha 5 Tjekkiet	BAYTRIL 2,5% (w/v) injekční roztok	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte
Tjekkiet	BAYER s.r.o. Siemensova 2717/4 155 00 Praha 5 Tjekkiet	BAYTRIL 5% (w/v) injekční roztok	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, svin, kalve
Danmark	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril Vet.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte, kvæg, fjerkræ, svin

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Danmark	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril Vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte, kvæg, fjerkræ, svin
Finland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril 5% inj.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Katte, hunde, får, kvæg, svin, geder
Finland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril 10% inj.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Får, kvæg, svin, geder
Frankrig	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrig	BAYTRIL 2,5 %	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin
Frankrig	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrig	BAYTRIL 5 %	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, hunde
Frankrig	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrig	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Tyskland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Tyskland	Baytril - Das Original - 2,5% Injektionslösung für Hunde, Katzen, Schweine und Kaninchen	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, kaniner, hunde, katte
Tyskland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Tyskland	Baytril - Das Original - 5% Injektionslösung	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg (kalve), svin, hunde
Tyskland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Tyskland	Baytril - Das Original - 10% Injektionslösung für Rinder und Schweine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Grækenland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	BAYTRIL 2,5% inj.sol	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde
Grækenland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	BAYTRIL 5% inj.sol	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, kvæg, svin, hunde
Ungarn	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Ungarn	Baytril 2,5% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, kaniner, hunde, katte, eksotiske dyr (pattedyr, fugle, krybdyr)

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Ungarn	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Ungarn	Baytril 5% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, hunde
Ungarn	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Ungarn	Baytril 10% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Island	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril vet	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, svin, fjerkræ, hunde, katte
Island	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, svin, fjerkræ, hunde, katte
Irland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irland	Baytril 2.5% Solution for Injection	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte, eksotiske dyr (små pattedyr, krybdyr og fugle)
Irland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irland	Baytril 5% Solution for Injection	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, hunde, katte

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Irland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irland	Baytril 10% Solution for Injection	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Italien	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italien	Baytril	Enrofloxacin	25 mg/ml and 50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, hunde, får, geder, katte, kaniner, svin
Italien	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italien	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, får, geder
Norge	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril vet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, kvæg, hunde, katte
Norge	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, kvæg, hunde, katte
Polen	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril 2,5% inj., 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów i kotów	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Polen	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril 5% inj., enrofloxacyna 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	BAYTRIL 2,5% solução injectável	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 5% solução injectável	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, kvæg, svin
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% solução injectável	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Rumænien	Bayer Health Care AG D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, svin, hunde
Rumænien	Bayer Health Care AG D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Slovakiet	Bayer s.r.o. Litvínovská 609/3 190 21 Praha 9 Tjekkiet	Baytril 2.5 %	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte
Slovakiet	Bayer s.r.o. Litvínovská 609/3 190 21 Praha 9 Tjekkiet	Baytril 5 %	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, svin, kalve
Slovenien	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenien	Baytril® 5 % raztopina za injiciranje	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, svin, hunde
Slovenien	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenien	Baytril® 10 % raztopina za injiciranje	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Spanien	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Spanien	Baytril 2.5% solución inyectable	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte og andre eksotiske dyrearter (gnavere, kaniner, burfugle og krybdyr (slanger, skildpadder og iguanaer))
Spanien	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Spanien	Baytril 5% solución inyectable	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, kvæg, svin

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Spanien	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Spanien	Baytril 10% solución inyectable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Sverige	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril®vet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, svin, kvæg, katte
Sverige	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Tyskland	Baytril®vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, svin, kvæg, katte
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland	Baytril Piglet 25 mg/ml inspuitbare oplossing	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland	BAYTRIL 2,5% INJEKTIEVLOEISTOF	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland	BAYTRIL 5 % INJECTIEOPLOSSING	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, hunde

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland	BAYTRIL 5% INJEKTIEVLOEISTOF	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, hunde
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland	BAYTRIL 10 % INJECTIEOPLOSSING	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland	BAYTRIL INJEKTIEVLOEISTOF 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, kvæg
Storbritannien	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Storbritannien	Baytril 2.5% Solution for Injection	Enrofloxacin	25 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte og eksotiske dyr (små pattedyr, krybdyr og fugle)
Storbritannien	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Storbritannien	Baytril 5% Solution for Injection	Enrofloxacin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, hunde, katte

Medlemsstat i EU/EØS	Markedsføringsindehaver	Særnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Storbritannien	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Storbritannien	Baytril 10% Solution for Injection	Enrofloxacin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Baytril 2,5 % til injektion, Baytril 5 % til injektion og Baytril 10 % til injektion og deres relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Baytril 2,5 % til injektion, Baytril 5 % til injektion og Baytril 10 % til injektion og deres relaterede navne er injektionsvæsker, opløsning, der indeholder enrofloxacin i en koncentration på hhv. 25 mg/ml, 50 mg/ml og 100 mg/ml. Enrofloxacin er et syntetisk kemoterapeutikum i klassen carboxylsyrederivater af fluorquinolon. Det har antibakteriel aktivitet mod et bredt spektrum af gramnegative og grampositive bakterier. Enrofloxacin er udelukkende bestemt til veterinær anvendelse.

Den 26. oktober 2012 foretog Frankrig i medfør af artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, som ændret, en indbringelse for CVMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende Baytril 2,5 % til injektion, Baytril 5 % til injektion og Baytril 10 % til injektion og deres relaterede navne. Frankrig indbragte sagen, fordi der som følge af divergerende nationale afgørelser i EU-/EØS-medlemsstaterne var uoverensstemmelser i produktinformationen for Baytril 2,5 % til injektion, Baytril 5 % til injektion og Baytril 10 % til injektion og deres relaterede navne.

De vigtigste uoverensstemmelser mellem de eksisterende produktoplysninger vedrører:

- måldyrearter
- indikationer
- dosering
- tilbageholdelsestider.

2. Drøftelse af de foreliggende data

Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, indikationer og dosering

Kalve (styrken 50 mg/ml)

Kvæg (styrken 100 mg/ml)

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma spp.* og *Histophilus somni* (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 3-5 dage.

Virkningen mod *M. haemolytica* og *Mycoplasma bovis* er godtgjort med flere eksperimentelle undersøgelser, hvor der blev fremkaldt infektion med *M. haemolytica* og *M. bovis*. Resultaterne gør det imidlertid ikke muligt at vurdere produkternes virkning for hver af disse agenser, da der kun er forelagt data om *M. haemolytica*. Resultaterne af den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) analyse med *M. haemolytica* var ikke fuldt ud prædiktive for den kliniske virkning. Der blev imidlertid foretaget en række kontrollerede undersøgelser, hvor de to parenterale doser 2,5 og 5 mg/kg kropsvægt blev anvendt, men data for den højere dosis var mere samstemmende. Bekræftende feltundersøgelser viste i højere grad klinisk virkning af dosen 5 mg/kg kropsvægt/dag end af den lavere dosis.

Der er sparsomme data vedrørende *Pasteurella spp.* En undersøgelse til dosisfastlæggelse og en feltundersøgelse viste klinisk virkning af dosen 5 mg/kg kropsvægt/dag mod enzootisk pneumoni

forårsaget af *M. haemolytica* og *P. multocida*. Derudover blev der med denne patogen udført en PK/PD-analyse, og de opnåede værdier fandtes at være prædiktive for klinisk virkning.

Hvad angår *Mycoplasma bovis*, er denne mikroorganisme vanskelig at identificere og vurdere, da den ofte er involveret i blandede infektioner. Der blev udført flere kontrollerede eksperimentelle undersøgelser med induceret infektion (alle sammen med *M. haemolytica*). Undersøgelserne viste et godt klinisk forløb ved de testede doser, men mikrobiologiske resultater blev enten ikke oplyst eller viste ufuldstændig elimination af patogenet.

CVMP kunne godtage denne indikation på grundlag af samtlige data (kliniske, farmakokinetiske/farmakodynamiske og antimikrobielle resistensdata).

For *Histophilus somni* blev der kun angivet følsomhedsdata fra Canada, USA og Europa, som viste høj følsomhed af bakterien over for enrofloxacin. Der er imidlertid ikke påvist klinisk virkning af den anbefalede dosis til luftvejsinfektion. CVMP anbefalede derfor at slette målpatogenet *Histophilus somni* fra produktinformationen.

Behandling af mave-tarm-infektioner og septikæmi forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Escherichia coli* (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 3-5 dage.

Der forelå resultater af en eksperimentel undersøgelse og en feltundersøgelse. I undersøgelserne anvendtes forskellige doser (samlet område 1-6 mg/kg kropsvægt/dag), men virkningen af hver dosis kunne ikke vurderes hver for sig på grund af undersøgelsens design. I feltundersøgelsen blev kalve (15-150 kg kropsvægt) med naturligt forekommende mave-tarm-infektion forårsaget af *E.coli* behandlet dagligt med enrofloxacin, der enten blev givet oralt, parenteralt (intramuskulært, subkutant eller intravenøst) efterfulgt af oralt eller parenteralt alene. Der blev iagttaget helbredelse eller bedring hos 85-90 % af de dyr, der blev behandlet med enrofloxacin, idet de bedste resultater opnåedes med parenteral administration efterfulgt af oral administration. Resultaterne viste ikke, hvorvidt den lave dosis (2,5 mg/kg kropsvægt) frembragte helbredelse eller bedring hos dyrene. Resultaterne underbygger derfor kun en dosis på 5 mg/kg kropsvægt i 3-5 dage.

Vedrørende indikationen "septikæmi" var denne kun til stede i den eksperimentelle undersøgelse. For at underbygge denne indikation er PK/PD-data taget i betragtning.

CVMP godtog begge indikationer på grundlag af samtlige data.

Arthritis forårsaget af *Mycoplasma bovis* (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 5 dage.

I en feltundersøgelse sammenlignedes to forskellige behandlingsvarigheder (5 mg/kg kropsvægt i 3 eller 5 dage), men virkningen blev ikke sammenlignet med et godkendt produkt med anerkendt virkning ved denne indikation. Den samlede helbredelsesrate var 46,7 %. Succesraten var størst hos kalve ≤ 2 år (71,4 %), men faldt med dyrenes alder.

I betragtning af al den forelagte dokumentation fandt CVMP, at denne indikation kan godtages, men for styrkerne 50 mg/ml bør den anføres som "behandling af akut mycoplasma-associeret arthritis forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Mycoplasma bovis*". For styrken 100 mg/ml bør indikationen begrænses til kalve under 2 år.

Akut svær mastitis forårsaget af *Escherichia coli* (styrken 100 mg/ml)

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i to på hinanden følgende dage.

For *E. coli* blev der udført en PK/PD-undersøgelse ved den ansøgte dosis. De kritiske PK-parametre i mælk blev bestemt efter forudgående intravenøs administration af styrken 100 mg/ml og anvendt til beregning af prædiktive PK/PD-forhold sammen med MIC₉₀-værdier for *E. coli*. Disse data

støttes af publiceret litteratur. Virkningen af den anbefalede dosis blev dokumenteret med undersøgelser til dosisfastlæggelse og dosisbekræftelse. Virkningen af den ansøgte dosis blev påvist i en feltundersøgelse ved sammenligning med et referenceprodukt indeholdende cefquinom. Der påvistes noninferioritet af det testede produkt.

CVMP kunne godtage denne indikation efter at have taget samtlige data i betragtning.

Akut svær mastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* (styrken 100 mg/ml)

CVMP konkluderede, at der ikke var tilstrækkeligt grundlag for denne indikation efter gennemgang af de foreliggende data, herunder de dårlige bakteriologiske resultater in vivo og resultaterne af den farmakokinetiske/farmakodynamiske analyse. CVMP anbefalede derfor, at denne indikation slettes fra produktinformationen.

Smågrise (styrken 25 mg/ml)

Svin (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma spp.*

- Dosering: 2,5 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 3 dage.

En systematisk gennemgang og metaanalyse af over 50 undersøgelser viste høj effektivitet af enrofloxacin til behandling af luftvejssygdomskompleks hos svin, men de ætiologiske agenser blev ikke angivet. Enrofloxacin, 2,5 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt indtil aftagen af kliniske tegn på luftvejssygdom, medførte en succesrate på 94,5 %. Derudover blev virkningen dokumenteret i flere undersøgelser i USA med en arginin-formulering af enrofloxacin i en dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt.

For *Pasteurella multocida* kunne der ikke drages nogen særlig konklusion af den forelagte dokumentation på grund af de manglende præcise mikrobiologiske data og i betragtning af, at det i dette tilfælde ikke er berettiget at ekstrapolere fra data for andre formuleringer. Der blev derfor taget hensyn til PK/PD-data og resistensdata ved vurdering af virkningen af enrofloxacin mod *Pasteurella multocida*.

Tilsvarende kunne der for *Mycoplasma spp.* ikke drages en specifik konklusion af den forelagte dokumentation som følge af manglende præcise mikrobiologiske data (som ikke gav mulighed for at vurdere produktets specifikke virkning mod hver af de isolerede mikroorganismer) eller manglende fuldstændig elimination af *M. hyopneumoniae*. Der blev derfor taget hensyn til PK/PD-data og resistensdata ved vurderingen af enrofloxacins virkning mod *Mycoplasma spp.*

For *Actinobacillus pleuropneumoniae* blev der gennemgået en række kilder til eksperimentelle undersøgelser og feltundersøgelser hos smågrise og grise. De forelagte data om virkning er tilstrækkelige til at godtgøre virkningen mod denne bakterie.

CVMP kunne godtage denne indikation efter at have taget samtlige data i betragtning (kliniske, farmakokinetiske/farmakodynamiske og antimikrobielle resistensdata).

Behandling af post partum-dysgalactisyndrom (PDS), mastitis, metritis, agalacti (MMA-syndrom) forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Escherichia coli* og *Klebsiella spp.* (styrken 100 mg/ml)

- Dosering: 2,5 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 3 dage.

Der blev gennemgået en række publikationer og ikke-publicerede undersøgelser. Der blev påvist klinisk virkning af enrofloxacin til behandling af søer med MMA/PDS. Enrofloxacins høje effektivitet til behandling af MMA-syndrom bekræftes af metaanalyse og systematisk gennemgang af seks kliniske undersøgelser og følsomhedsundersøgelser vedrørende MMA/PDS og enrofloxacin fra

perioden 1990-1998. I en anden undersøgelse kunne der fem måneder efter undersøgelsens afslutning ikke isoleres enrofloxacin-resistente bakterier fra de behandlede søer.

Som konklusion kan denne indikation til søer godtages for styrken 100 mg/ml, men ikke for 50 mg/ml, da den lavere styrke ikke er praktisk anvendelig til tunge dyr. Det meget store injektionsvolumen, der er nødvendigt med styrken 50 mg/ml, vil desuden kunne medføre overskridelse af tærskelværdierne for restkoncentrationer. For styrken 50 mg/ml bør denne indikation derfor slettes fra produktinformationen.

Behandling af urinvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Escherichia coli*

- Dosering: 2,5 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 3 dage.

Der er forelagt en sammenlignende multicenter-feltundersøgelse hos søer. Virkningerne af doseringen 2,5 mg/kg kropsvægt dagligt i 3 dage blev sammenlignet med en fast kombination af trimethoprim og sulfamid (30 mg/kg kropsvægt dagligt i tre dage). Bakteriologisk succes var det primære virkningskriterium. Succesraten var 76 % på dag 3 og 50 % på dag 10 i testgruppen, mod henholdsvis 14,3 % og 9,5 % på de samme dage for referenceproduktet. CVMP kunne godtage denne indikation på grundlag af de foreliggende data.

Behandling af mave-tarm-infektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Escherichia coli*

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 3 dage.

Udvalget gennemgik resultaterne af forskellige velkontrollerede undersøgelser med naturlige enteroinfektioner. Der blev foretaget en sammenfatning af resultaterne af forskellige feltundersøgelser hos smågrise med enteritis. Alle dyrene blev behandlet med enrofloxacin i en dosis af 2,5 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt. Den kliniske responsrate var 92 %. Desuden blev der forelagt en dosistitreringsundersøgelse med eksperimentelt fremkaldt infektion med enterotoksogene *E. coli* hos spædgrise og fravænnede grise.

Der blev foretaget endnu en dosistitreringsundersøgelse i Japan med naturlig infektion forårsaget af *E. coli* hos spædgrise. Der blev anvendt tre forskellige doser af enrofloxacin, nemlig 1,25, 2,5 og 5 mg/kg kropsvægt/dag i 3 dage. Der indgik en positiv kontrolgruppe behandlet med oxytetracyclin samt en ubehandlet gruppe. Enrofloxacin medførte bedre kliniske resultater end oxytetracyclin på alle dosisniveauer, med hurtigere fald i total klinisk score og score for fæceskonsistens. Det intestinale bakterietal blev reduceret væsentligt ved behandling med 2,5 mg/kg kropsvægt/dag.

Der er udført en feltundersøgelse til vurdering af virkningen af enrofloxacin mod patogener knyttet til mave-tarm-kanalen hos spædgrise og pattegrise under fravænning med diarré. Der blev bestemt tilstedeværelse af bakterier, herunder *E. coli*. Enrofloxacin blev administreret i en dosis af 2,5 og 5 mg/kg kropsvægt/dag intramuskulært i 3 dage samt oralt. Der indgik en ubehandlet gruppe. Injektion af enrofloxacin mindskede forekomsten af diarré hos pattegrise med op til 70 %. Hos de behandlede dyr var der lavere forekomst af isolation af *E. coli*.

I en anden undersøgelse blev smågrise belastet med *E. coli* og viste tegn på diarré og enterotoksæmi. Dyrene blev inddelt i fire grupper. 2,5 mg/kg kropsvægt/dag intramuskulært i 1-3 dage blev sammenlignet med oral administration. Resultaterne viste, at alle grupper af medicinerede smågrise tog på i vægt i modsætning til kontroldyrene, der ikke blev behandlet med enrofloxacin. Behandling med enrofloxacin nedsætter væsentligt forekomst og sværhed af diarré. Intramuskulær administration af enrofloxacin var effektiv, navnlig i tilfælde med enterotoksæmi. Der var ingen dødelighed i behandlingsgrupperne.

Ud fra de foreliggende PK/PD-data og resistensdata konkluderedes det imidlertid, at der til denne indikation kun kan godtages en dosis på 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 3 dage.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af E.coli.

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 3 dage.

De foreliggende data godtgør ikke fuldt ud virkningen af dette veterinærlægemiddel til behandling af septikæmi. Ud fra de foreliggende PK/PD-data og resistensdata kan der imidlertid til denne indikation godtages en dosis på 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 3 dage.

Får og geder (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Der gælder samme indikationer for begge styrker, men ikke samme måldyrearter: For 50 mg/ml var måldyrearterne angivet som malkefår/lam og malkegeder/kid, mens måldyrearten for 100 mg/ml var får og geder. Den forelagte dokumentation var nøjagtig den samme, og de to styrker (50 mg/ml og 100 mg/ml) har samme tilbageholdelsestid. Derfor fandtes måldyrearten for de to styrker at burde harmoniseres til "får" og "geder". Disse betegnelser vil omfatte enhver alder og fysiologisk status og både kød- og mælkeproducerende dyr.

Får (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Behandling af mastitis forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af Staphylococcus aureus og Escherichia coli.

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt subkutan én gang dagligt i 3 dage.

Virkningen af enrofloxacin til behandling af akut mastitis var omfattet af en feltundersøgelse hos får med kliniske tegn på akut mastitis. Der blev påvist patogenerne *Staph. aureus* og *E. coli* i mælkeprøverne. Undersøgelsen omfattede to forskellige behandlingsplaner med enrofloxacin: 5 mg/kg/kropsvægt i 3 dage og 2,5 mg/kg i 5 dage. Alle behandlede dyr viste hurtig bedring i funktionen af mælkekirtlerne, og der blev ikke fundet forskelle mellem de to behandlingsplaner. Der opnåedes klinisk og bakteriologisk helbredelse.

En anden undersøgelse vedrørte virkningen mod *Staph. aureus* i besætninger af malkefår. Der blev undersøgt to forskellige doser, nemlig 2,5 mg/kg kropsvægt og 5 mg/kg kropsvægt, to gange dagligt i 3 på hinanden følgende dage. Der var bedring i de kliniske parametre. Procentdelen af bakteriologisk helbredelse (*Staph. aureus*) var 39,5 % i gruppen på 2,5 mg/kg og 82 % i gruppen på 5 mg/kg.

CVMP kunne godtage denne indikation på grundlag af de foreliggende data.

Behandling af mave-tarm-infektioner med Escherichia eller septikæmi forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af Escherichia coli.

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt subkutan én gang dagligt i 3 dage.

Der blev forelagt to feltundersøgelser til påvisning af virkningen af enrofloxacin til behandling af infektioner i mave-tarm-kanalen forårsaget af *E.coli* og septikæmi forårsaget af *E.coli*.

I den første undersøgelse blev to grupper lam med coli-enteritis behandlet med enrofloxacin i doseringen 2,5 mg/kg kropsvægt intramuskulært i 5 dage eller 5 mg/kg kropsvægt i 4 dage. Størstedelen af dyrene kom sig i løbet af 2-3 dage.

I den anden undersøgelse blev lam med septikæmi forårsaget af *E. coli* og *Cl. perfringens* behandlet med 5 mg/kg kropsvægt intramuskulært i 5 dage. De iagttagne kliniske resultater var bedre hos 3-4 uger gamle dyr end hos 1-2 uger gamle dyr.

CVMP kunne godtage disse indikationer på grundlag af de foreliggende data.

Geder (styrkerne 50 mg / ml og 100 mg / ml)

CVMP's oplæg vedrørende tilgængeligheden af produkter til mindre betydningsfulde anvendelser og mindre betydningsfulde arter (EMA/CVMP/477/03)¹ fastslår, at kvæg (malkekuvæg og kødkuvæg) og får (slagtedyr) skal betragtes som betydningsfulde fødevareproducerende arter. Får, der er bestemt til mælkeproduktion, og geder falder ikke ind under kategorien betydningsfulde arter, men klassificeres som standard som mindre betydningsfulde arter og vurderes derfor efter CVMP's vejledning om datakrav til virkning og sikkerhed for måldyrearterne for veterinærlægemidler bestemt til mindre betydningsfulde anvendelser eller mindre betydningsfulde arter (EMA/CVMP/EWP/117899/2004)².

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

Behandling af mastitis forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Behandling af mave-tarm-infektioner med *Escherichia coli* eller septikæmi forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Escherichia coli*.

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt subkutant én gang dagligt i 3 dage.

I en undersøgelse blev farmakokinetikken af enrofloxacin sammenlignet hos ørkenfår og nubiske geder efter intravenøs og intramuskulær administration af 5 mg/kg kropsvægt. Resultaterne viser, at der ikke var væsentlige forskelle mellem får og geder i farmakokinetikken af enrofloxacin.

Der blev ikke forelagt feltundersøgelser til underbygning af indikationerne hos geder. Luftvejsindikationerne blev ekstrapoleret fra de eksisterende indikationer hos kvæg. De øvrige indikationer, dvs. mastitis, mave-tarm-infektioner og septikæmi, blev ekstrapoleret fra får. Disse ekstrapolationer kunne godkendes, da geder anses for at være en mindre betydningsfuld art.

MIC-data for forskellige isolater af *M. haemolytica* bekræfter den høje følsomhed af denne patogen over for enrofloxacin samt en meget lav resistensandel.

Der forelå kun begrænsede data, men der var også meget lav andel af resistente *Staph. aureus* fra mastitis hos geder.

RESAPATH-årsberetningen for 2012 viste, at mere end 90 % af *Pasteurella* hos geder er følsomme for enrofloxacin.

I betragtning af ovenstående kunne CVMP godtage begge disse indikationer.

Hunde og katte (styrkerne 25 mg / ml og 50 mg / ml)

Hunde: Behandling af infektioner i mave-tarm-kanal, luftveje og urogenitalsystem (herunder prostatitis, supplerende antibiotikabehandling af pyometra), hud- og sårinfektioner, otitis forårsaget af følsomme stammer af *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.* og *Proteus spp.*

Katte: Behandling af infektioner i mave-tarm-kanal, luftveje og urogenitalsystem (som supplerende antibiotikabehandling af pyometra) samt hud- og sårinfektioner, forårsaget af følsomme stammer af: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.* og *Proteus spp.*

- Dosering: 5 mg/kg kropsvægt subkutant én gang dagligt i op til 5 dage.

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

Der blev forelagt adskillelige ikke-publicerede undersøgelser og en lang række videnskabelige publikationer, der dokumenterer virkningen af enrofloxacin ved injektion og/eller oral administration som dokumentation for virkningen mod ovennævnte bakterier ved de ansøgte indikationer hos både hunde og katte

De forelagte data er undersøgelser med forskellige doseringsregimer, hvoraf den hyppigste var 5 mg/kg kropsvægt. I andre tilfælde blev der anvendt en kombination af parenteral og oral administration eller parenteral administration alene. Resultaterne var imidlertid ikke analyseret på en måde, der gjorde det muligt at tilordne dataene for virkning til et bestemt doseringsregime. Til støtte for dataene vedrørende virkning blev der forelagt publiceret litteratur, men hovedsagelig uden specifikke data og med anvendelse af forskellige doseringsregimer. Til begrundelse af doseringen blev der derfor taget hensyn til PK/PD. Analysen af PK/PD viser, at PK/PD-forholdene langt overgår for gramnegative patogener. Også for *Staphylococcus* spp. er forholdene C_{max}/MIC og AUC/MIC passende mod infektion med grampositive organismer hos begge dyrearter.

CVMP kunne derfor godtage disse indikationer for hunde og katte i betragtning af, at de forelagte PK/PD-data er teoretisk prædiktive for god klinisk virkning til behandling af de bakterielle infektioner, som produkterne er bestemt for, og produkternes virkning er bekræftet af feltundersøgelser og gode kliniske erfaringer gennem mere end to tiår.

Kaniner (styrken 25 mg / ml)

Behandling af mave-tarm-infektioner og luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* og *Staphylococcus* spp.

Behandling af hud- og sårinfektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Staphylococcus aureus*.

- Dosering: 10 mg/kg kropsvægt subkutant én gang dagligt i 5-10 på hinanden følgende dage.

Kaniner er klassificeret som en mindre betydningsfuld art, hvorfor de foreliggende data vurderes efter CVMP's vejledning om datakrav til virkning og sikkerhed for måldyrearterne for veterinærlægemidler bestemt til mindre betydningsfulde anvendelser eller mindre betydningsfulde arter (EMEA/CVMP/EWP/117899/2004).

De foreliggende data viste, at enrofloxacin på grund af sin virkning og sikkerhed er et af de mest anvendte antimikrobielle stoffer til behandling af en lang række bakteriesygdomme hos støttetandede arter.

Der blev fremlagt dokumentation, der beskriver anvendelserne af det veterinære injektionspræparat til behandling af infektioner i både mave-tarm-kanalen og luftvejene samt hud- og sårinfektioner. De foreliggende kliniske data vedrørte udelukkende kaniner som selskabsdyr.

Enrofloxacin er desuden godkendt til oral administration på kaninbrug i hele Europa, hvorfor CVMP fandt, at anvendelse af en injektionsvæske kunne føre til mindre eksponering end oral administration, da den kan administreres individuelt til syge dyr (med mere nøjagtig dosering baseret på dyrets vægt), så massebehandling kan undgås.

Indikationerne til kaninbrug bør derfor betragtes som en ekstrapolation af andre data (oral administration til kaniner i kaninbrug og/eller parenteral administration til kaniner som selskabsdyr).

Den forelagte dokumentation blev godtaget for virkningen af enrofloxacin mod mave-tarm- og luftvejsinfektioner forårsaget af *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* and *Staphylococcus* spp.

For indikationen behandling af hud- og sårinfektioner forårsaget af *Staphylococcus aureus* tydede de foreliggende data på ikke-fuldstændig bakteriologisk helbredelse, og der forelå ingen PK/PD-data.

Udvalget er vidende om, at i) anvendelse af enrofloxacin i kaniner kan medføre øget resistens over for *Staph. aureus*, ii) der er dokumenteret forekomst af *Staph. aureus* med multiresistens over for flere typer antimikrobielle stoffer, og iii) resistente bakterier kan overføres fra dyr til mennesker, både til forbrugere og personer i kontakt med kaniner.

Følgende oplysninger blev taget i betragtning i forbindelse med risikoen for den offentlige sundhed (forbrugere og personer i kontakt med dyrene) som følge af potentialet for selektion af antibiotikaresistente stammer af *Staph. aureus* efter brug af produktet hos fødevareproducerende kaniner.

- I en undersøgelse var 4,2 % af 71 isolater af *Staph. aureus*, der i perioden 2006-2007 blev indsamlet i Tyskland, resistente over for enrofloxacin.
- I en anden undersøgelse blev 56 stammer af *Staph. aureus* fra kommercielle kaninbrug i forskellige medlemsstater isoleret og testet for resistens. Forfatterne konkluderede, at antibiotikaresistens hos isolater af *Staph. aureus* fra kaniner er forholdsvis sjælden i forhold til resistens af isolater af *Staph. aureus* fra andre dyr eller mennesker.
- I en anden indbringelsesprocedure vedrørende en oral opløsning af enrofloxacin (Hipralona Enro-S (EMA/V/A/79))³ konkluderede udvalget, at risikoen må forventes at være ubetydelig hos kaniner i forhold til andre arter på grund af kaninproduktionens størrelse, og det er ikke fundet nødvendigt med foranstaltninger til minimering af risikoen for spredning af *meticillinresistente Staphylococcus aureus* (MRSA) derfra. Risikoen på det individuelle plan kan tænkes at være større for kaniner end for andre dyrearter. Kaniner avles i kontinuerlige systemer, hvor resistente bakterier kan være persistente, men den samlede risiko vil være lav på grund af det lave forbrug af kaninkød.
- En undersøgelse på kaninbrug i Spanien med intensivt opdræt har vist høj forekomst af stammer af *Staph. aureus*, hvoraf 17,2 % fandtes at være *meticillinresistente*⁴. Undersøgelsen viste også meget høj resistens over for quinoloner (cirka 38 % for ciprofloxacin).
- En undersøgelse beskrev det første tilfælde af forekomst af *meticillinresistente Staph. aureus* LA-MRSA (ST398, spa type t034 og t5210) i en besætning af kaniner med intensivt opdræt til kødproduktion, hvor medarbejderne på bruget og disses familiemedlemmer var inddraget⁵.

Som angivet i CVMP's oplæg om anvendelse af fluorquinoloner hos fødevareproducerende dyr – Forsigtighedsregler vedrørende brugen i produktresuméet vedrørende forsvarlig brug⁶ bør fluorquinoloner forbeholdes behandling af kliniske tilstande, hvor der har været eller forventes dårlig respons på andre klasser af antimikrobielle stoffer.

Til visse alvorlige indikationer hos dyr kan fluorquinoloner være det eneste tilgængelige alternativ (EMA/CVMP/SAGAM/184651/2005)⁷. For dermatitis forårsaget af *Staph. aureus* hos kaniner er intet andet veterinærlægemiddel godkendt til denne indikation hos denne dyreart i EU.

³ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Hipralona_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

Skønt den videnskabelige begrundelse for denne indikation ikke er så velunderbygget, som det er ønskeligt, opnåedes der klinisk helbredelse (respons på behandling) hos 87,5 % ved infektioner med *Staph. aureus*, og bakteriologisk helbredelse hos 66,67 %.

Da der ville mangle behandlingsalternativer, hvis denne indikation ikke var godkendt, kan både dette og andre antimikrobielle produkter tænkes at blive genstand for ikke-godkendt anvendelse (den såkaldte kaskadeeffekt). Ikke godkendt anvendelse overlader doseringen til den praktiserende dyrlæge og medfører potentiel risiko for forkert brug, hvilket kan øge risikoen for, at der opstår antimikrobiel resistens. Desuden vil den praktiserende dyrlæge stå uden et godkendt produkt til behandling af hud- og sårinfektioner forårsaget af *Staph. aureus* hos kaniner. Dette kan potentielt medføre dyrevelfærdsproblemer. Anvendelsen af disse produkter til denne indikation forventes ikke at blive omfattende, da produktet skal administreres parenteralt til kaniner dagligt i 5-10 dage.

Som konklusion kan udvalget godtage denne indikation, eftersom det forhold, at der er tale om et injektionspræparat, og at produktresuméet indeholder de nødvendige begrænsninger samt tilbageholdelsestid, vil fremme en mere hensigtsmæssig anvendelse af dette veterinærlægemiddel hos kaniner end anvendelse med kaskadevirkning.

Gnavere, krybdyr og prydfugle (styrken 25 mg / ml)

Behandling af mave-tarm-infektioner og luftvejsinfektioner, hvor de kliniske erfaringer, om muligt støttet af følsomhedsbestemmelse for den patogene organisme, taler for, at enrofloxacin bør foretrækkes.

- Dosering til gnavere: 10 mg/kg kropsvægt subkutant én gang dagligt i 5-10 på hinanden følgende dage.
- Dosering til krybdyr: 5-10 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 5 på hinanden følgende dage.
- Dosering til prydfugle: 20 mg/kg kropsvægt intramuskulært én gang dagligt i 5-10 på hinanden følgende dage.

Der blev forelagt støttende litteratur om anvendelse af enrofloxacin hos gnavere (f.eks. hamstre, ørkenrotter, marsvin), krybdyr (slanger, firben, og skildpadder) og prydfugle.

CVMP kunne godkende måldyrearterne og de tilknyttede indikationer og doseringer, da alle arterne betragtes som mindre betydningsfulde, og da der ikke er indberettet om problemer vedrørende sikkerhed eller virkning i de medlemsstater, hvor disse måldyrearter er godkendt.

Kontraindikationer

I dette afsnit tages der hensyn til mulig overfølsomhed for fluorquinoloner eller ethvert af produktets hjælpestoffer.

Da enrofloxacin vides at være CNS-stimulerende, findes det berettiget, at det er kontraindiceret hos epileptiske dyr eller dyr, der lider af krampeanfald.

På grund af quinoloners kendte virkninger på leddene hos hunde i opvækst er kontraindikationen her berettiget.

Eftersom produktets sikkerhed og virkning ikke er vurderet hos katte under 8 uger, er kontraindikationen her berettiget.

Enrofloxacin beskrives at have ødelæggende virkning på ledbrusken hos heste i opvækst. Skønt heste ikke er en godkendt måldyreart, fandt udvalget, at der i produktinformationen for styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml burde indsættes en kontraindikation for anvendelse hos heste i opvækst.

Særlige advarsler og forholdsregler

Advarsler om mulige degenerative forandringer i ledbrusken hos kalve er baseret på en undersøgelse, hvor kalve (i alderen 2 uger) fik oralt enrofloxacin i en dosis af 0, 30 eller 90 mg/kg kropsvægt dagligt i 14 dage. Der blev fundet primære degenerative forandringer i knæleddene på alle kalve, der blev behandlet med 90 mg/kg kropsvægt, og på én kalv behandlet med 30 mg/kg kropsvægt.

Anvendelse af enrofloxacin hos lam i opvækst ved den anbefalede dosis i 15 dage medførte histologiske forandringer i ledbrusken uden ledsagende kliniske tegn.

Endvidere angives der særlige egenskaber af enrofloxacin, dels ved anvendelse hos dyr med nyrelidelser, dels retinal toksicitet hos katte.

Advarselssætningerne er tilstrækkelige til, at produktet er sikkert for den person, der administrerer det.

Der er beskrevet ødelæggende virkninger på udviklingen af æg fra ådselædende fugle, når fuglene indtager kød fra dyrebesætninger, der tidligere har fået fluorquinolon. I lande, hvor det som bevarende foranstaltning er tilladt at fodre ådselædende fugle med selvdøde dyr, er det nødvendigt med særlige advarsler for at mindske risikoen for sådanne fugle.

Bivirkninger

I meget sjældne tilfælde forekommer mave-tarm-lidelser (f.eks. diarré). Disse tegn er sædvanligvis lette og forbigående.

Lette og forbigående mave-tarm-lidelser er almindelige med mange antibiotika, herunder fluorquinoloner.

Den lokale tolerance blev fulgt i toleranceundersøgelserne og/eller kliniske undersøgelser hos svin, kalve og hunde.

Interaktion med andre lægemidler

I afsnittet om interaktioner tages der hensyn til alle relevante interaktioner mellem enrofloxacin og andre stoffer.

Anvendelse under drægtighed og diegivning

Hos visse arter er veterinærlægemidlets sikkerhed fastlagt ved specifikke undersøgelser hos drægtige og/eller diegivende dyr (køer, søer).

Hos andre arter er veterinærlægemidlets sikkerhed ikke fastlagt under drægtighed og diegivning. Det bør kun anvendes i henhold til den ansvarlige dyrlæges benefit/risk-vurdering.

Overdosering

Ved utilsigtet overdosering kan der forekomme mave-tarm-lidelser (f.eks. opkastning, diarré) og neurologiske symptomer.

Hos svin blev der ikke beskrevet bivirkninger efter administration af 5 gange den anbefalede dosis.

Katte er påvist at få øjenbeskadigelse efter doser på over 15 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 21 på hinanden følgende dage. Doser på 30 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 21 på hinanden følgende dage er påvist at forårsage irreversible øjenskader. Ved 50 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 21 på hinanden følgende dage kan der opstå blindhed. Hos hunde, kvæg, får og geder er der ikke beskrevet overdosering.

Der er ingen specifik modgift ved utilsigtet overdosering, og behandlingen er symptomatisk.

Tilbageholdelsestider

Kød og indmad fra kvæg (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 5 dage for kød og indmad fra kvæg efter en intravenøs injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 10 dage for kød og indmad fra kvæg efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Mælk fra kvæg (styrken 100 mg/ml)

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 3 dage for mælk fra kvæg efter en intravenøs injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 4 dage for mælk fra kvæg efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Kød og indmad fra får (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 4 dage for kød og indmad fra får efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Mælk fra får (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 3 dage for mælk fra får efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Kød og indmad fra geder (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Der blev ikke forelagt restkoncentrationsdata. På grundlag af de foreliggende data hos får og med anvendelse af en usikkerhedsfaktor på 1,5 blev der fastsat en tilbageholdelsestid på 6 dage for kød og indmad fra geder efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Mælk fra geder (styrkerne 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Der blev ikke forelagt restkoncentrationsdata. Der anbefales en tilbageholdelsestid på 4 dage efter subkutan injektion af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt, baseret på ekstrapolation af tilbageholdelsestiden for mælk fra kvæg.

Svin (styrkerne 25 mg/ml, 50 mg/ml og 100 mg/ml)

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 13 dage for kød og indmad fra svin efter en intramuskulær administration af den anbefalede dosis på 5 mg/kg kropsvægt.

Kaniner (styrken 25 mg/ml)

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 6 dage for kød og indmad fra kaniner efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

De forelagte data udgør ikke tilstrækkeligt grundlag for to indikationer hos kvæg, nemlig i) "behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Histophilus somni*" og ii) "behandling af akut svær mastitis forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Staphylococcus aureus*". Som konsekvens af CVMP's betænkeligheder vedrørende de to nævnte indikationer anbefalede udvalget, at de slettes fra produktinformationen.

I betragtning af indbringelsesprocedurens omfang findes der under proceduren at være forelagt tilstrækkelige data for følgende dosering (afhængigt af indikationerne):

Får og geder: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt én gang dagligt ved subkutan injektion i 3 dage.

Hunde og katte: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt én gang dagligt ved subkutan injektion i op til 5 dage.

Kaniner og gnavere: 10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt én gang dagligt ved subkutan injektion i 5-10 dage.

Krybdyr: 5-10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt én gang dagligt ved intramuskulær injektion i 5 dage.

Prydfugle: 20 mg enrofloxacin/kg kropsvægt én gang dagligt ved intramuskulær injektion i 5-10 dage.

For måldyrearterne kvæg og svin er der konstateret en risiko vedrørende utilstrækkelig dosering mod målpatogenerne hos kvæg og svin. Den overordnede vurdering af de forelagte data (kliniske, farmakokinetiske/farmakodynamiske data samt resistensdata) viser, at dosen 2,5 mg/kg kropsvægt/dag muligvis ikke tillader fuldstændig elimination af bakterierne og kan medføre øget resistensudvikling.

For at optimere doseringen og undgå resistensudvikling bør doseringen 2,5 mg/kg kropsvægt/dag derfor slettes for alle indikationer hos kvæg. Sidstnævnte gælder også mave-tarm-infektioner og septikæmi forårsaget af *E. coli* hos svin.

Efter vurdering af de foreliggende data blev der fastlagt tilbageholdelsestider og anbefalet en række kontraindikationer og advarselssætninger for at garantere sikker anvendelse af produkterne.

Det overordnede benefit/risk-forhold for produkterne blev anset for at være positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer i produktinformationen (se bilag III).

Begrundelse for ændring af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP behandlede indbringelsen med henblik på formålet om at harmonisere produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne
- CVMP gennemgik produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne, som var foreslået af markedsføringstilladelsesindehaverne, og tog alle de forelagte data i betragtning

anbefalede CHMP ændring af markedsføringstilladelser for Baytril 2,5 % til injektion, Baytril 5 % til injektion og Baytril 10 % til injektion og deres relaterede navne som angivet i bilag I, for hvilke produktresuméer, etikettering og indlægssedler fremgår af bilag III.

Bilag III

Produktresuméer, etikettering og indlægssedler

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 25 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder:

Aktivt stof:

Enrofloxacin: 25 mg

Hjælpestof (Hjælpestoffer):

n-butylalkohol: 30 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde, katte, svin (smågrise), kaniner, gnavere, krybdyr og prydflugle.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde

Behandling af infektioner i fordøjelseskanal, luft- og urinveje (inklusive prostatitis, støttende antibiotikabehandling ved pyometra), hud- og sårinfektioner, otitis (externa/media) forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

Katte

Behandling af infektioner i fordøjelseskanal, luft- og urinveje (støttende antibiotikabehandling ved pyometra), hud- og sårinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af eksempelvis: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

Svin

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. og *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Kaniner

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen og luftveje forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* and *Staphylococcus* spp.

Behandling af hud- og sårinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus*.

Gnavere, krybdyr og prydfugle

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen og luftveje i tilfælde, hvor klinisk erfaring, hvis muligt understøttet af resistensbestemmelse på den kausale organisme, indikerer, at enrofloxacin er førstevalg.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for enrofloxacin, andre fluorokinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til dyr med epilepsi eller som lider af kramper, idet enrofloxacin kan forårsage CNS-stimulation.

Bør ikke anvendes til unghunde under opvækst, eksempelvis til hunde af små racer mindre end 8 måneder gamle, til hunde af store racer mindre end 12 måneder gamle, til hunde af gigant racer mindre end 18 måneder gamle.

Bør ikke bruges til katte yngre end 8 uger.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Officielle og lokale retningslinjer for brug af antibiotika bør overvejes ved brug af præparatet.

Fluoroquinoloner bør kun anvendes til behandling af kliniske tilstande, som har responderet ringe, eller forventes at respondere ringe på andre typer antibiotika.

Anvendelse af fluoroquinoloner bør så vidt muligt baseres på resistensbestemmelse.

Hvis anvendelsen af dette lægemiddel til dyr afviger fra de instruktioner, der er angivet i produktresuméet, kan prævalensen af bakterie-resistens overfor fluoroquinoloner øges, med risiko for nedsat virkning af andre quinoloner som følge af mulig krydsresistens.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til dyr med nedsat nyrefunktion.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til katte, da højere dosis end anbefalet kan forårsage skade på retina og blindhed (se afsnit 4.10).

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Ved overfølsomhed over for fluoroquinoloner, bør kontakt med lægemidlet undgås. Undgå kontakt med hud og øjne. I tilfælde af spild på hud og i øjne skylles straks med vand. Vask hænder efter brug. Undgå at spise, drikke og ryge under håndtering af præparatet.

Selvinjektion ved hændeligt uheld bør undgås. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp.

Andre forsigtighedsregler

I lande hvor fodring af populationen af ådselsædende fugle med døde dyr er tilladt af bevaringshensyn (se Kommissionens beslutning 2003/322/EF), skal den mulige risiko for ynglesucces overvejes, før kadavere af produktionsdyr nyligt behandlet med dette præparat udfodres.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I meget sjældne tilfælde kan forstyrrelser i fordøjelseskanalen ses (f.eks. diarré). Symptomerne er almindeligvis milde og forbigående.

Lokalreaktioner på injektionsstedet

Hos svin kan der efter intramuskulær indgift af præparatet forekomme inflammatoriske reaktioner, som kan vare op til 28 dage efter injektionen.

Hos hunde kan en moderat og forbigående lokal reaktion (som ødem) forekomme.

Hos kaniner kan reaktioner ses (fra rødmen til ulcerative læsioner med dybtgående vævstab), som kan vare op til 17 dage efter injektionen.

I meget sjældne tilfælde kan vævsblødninger ses hos krybdyr og fugle.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger, men har vist føtal toksicitet ved doser, der gav maternel toksicitet.

Pattedyr

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Fugle og krybdyr

Lægemidlets sikkerhed under æglægning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Enrofloxacin må ikke bruges samtidig med antimikrobielle stoffer, som har antagonistisk virkning over for quinoloner (f.eks. makrolider, tetracykliner eller fenikoler).

Må ikke bruges samtidig med theophyllin, da udskillelsen af theophyllin kan blive forlænget.

For at undgå bivirkninger, skal særlig opmærksomhed udvises ved samtidig brug af flunixin og enrofloxacin til hunde. En konsekvens af samtidig indgift af flunixin og enrofloxacin er et fald i eliminationen, hvilket indikerer at stofferne interagerer under udskillelsesfasen. Derfor fører samtidig indgift af enrofloxacin og flunixin i hunde til en øget AUC og eliminationshalveringstid for flunixin, og en øget eliminationshalveringstid, men en lavere C_{max} for enrofloxacin.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til subkutan og intramuskulær anvendelse.

Gentagne injektioner bør gives på forskellige injektionssteder.

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering bør kropsvægten fastslås så nøjagtigt som muligt.

Hunde og katte

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/5 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i op til 5 dage.

Behandlingen kan indledes med injektionspræparatet og fortsætte med enrofloxacin-tabletter.

Behandlingsperioden bør baseres på den behandlingsperiode, som er godkendt for tabletpreparatet og den aktuelle indikation angivet i produktinformationen.

Svin

2,5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Infektioner i fordøjelseskanalen eller septikæmi forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 2 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Injektionen bør gives i grisens nakke umiddelbart bag øret.

Der må ikke gives mere end 3 ml på hvert intramuskulære injektionssted.

Kaniner

10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 2 ml/5 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion 5-10 dage i træk.

Gnavere

10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,4 ml/kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion 5-10 dage i træk. Afhængig af de kliniske symptomer, kan dosis om nødvendigt fordobles.

Krybdyr

Krybdyr er vekselvarme og afhænger af ydre varmekilder for at opretholde en kropstemperatur, der er optimal for funktionaliteten af alle kroppens organer. Kropstemperaturen er således kritisk for nedbrydningen af stoffer og immunsystemets aktivitet. Derfor må dyrlægen kende til den korrekte temperatur for den aktuelle krybdyrart, samt til den enkelte patients hydreringsstatus. Endvidere bør det erindres, at der er en stor forskel i farmakokinetikken for enrofloxacin fra art til art, hvilket yderligere vil have indflydelse på fastsættelse af korrekt dosering af ”særnavn (færdiggøres nationalt)”. Derfor kan nedenstående anbefaling kun bruges som udgangspunkt for en individuel dosering.

5-10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,2-0,4 ml/kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion 5 dage i træk.

En forlængelse af doseringsintervallet til 48 timer kan være nødvendigt i det enkelte tilfælde. Ved komplicerede infektioner kan højere dosering og længere behandlingsperiode være nødvendig. Pga. krybdyrnyrens portårsystem, er det hensigtsmæssigt at administrere stoffer i den forreste halvdel af kroppen, hvis muligt.

Prydfugle

20 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,8 ml/kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion 5-10 dage i træk. Ved komplicerede infektioner kan højere dosering være nødvendig.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

I tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld, kan der forekomme symptomer fra fordøjelseskanalen (f.eks. opkast og diarré) og neurologiske reaktioner.

Der blev ikke rapporteret om bivirkninger hos svin efter indgift af 5 gange den anbefalede dosis.

Det er vist, at katte fik øjenskader efter indgift af mere end 15 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk. En dosis på 30 mg/kg kropsvægt givet daglig i 21 dage i træk gav irreversible øjenskader. Ved brug af 50 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk kan blindhed opstå.

Overdosering er ikke dokumenteret for hunde, kaniner, små gnavere, krybdyr og fugle.

Der findes ingen modgift i tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld og behandling bør være symptomatisk.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin:

Slagtning: 13 døgn

Kaniner:

Slagtning: 6 døgn

Må ikke anvendes til fugle bestemt til menneskeføde.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterica til systemisk brug, Fluoroquinoloner
ATCvet-kode: QJ01MA90.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmåde

To enzymer, der er essentielle for replikation og transkription af dna, dna-gyrase og topoisomerase IV, er identificerede som molekulære mål for fluoroquinoloner. Inhiberingen af disse enzymer sker ved ikke-kovalent binding til fluoroquinolon molekyler. Kløvning af dna-streng under replikation samt translationskomplekser kan ikke passere sådanne enzym-dna-fluoroquinolon-komplekser og inhibering af dna- og mrna-syntesen udløser et forløb, som resulterer i et hurtig, dosisafhængigt drab af patogene bakterier. Enrofloxacin har baktericid virkning, som er koncentrationsafhængig.

Antibakterielt spektrum

I den anbefalede terapeutiske dosis er enrofloxacin aktivt over for mange gram-negative bakterier; som *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp. (f.eks. *Pasteurella multocida*), *Bordetella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., over for gram-positive bakterier som *Staphylococcus* spp. (f.eks. *Staphylococcus aureus*) og over for *Mycoplasma* spp.

Resistentyper og mekanismer

Resistens over for fluoroquinoloner er rapporteret at have fem årsager, (i) punktmutationer i gener, der koder for dna-gyrase og/eller topoisomerase IV, hvilket fører til ændring af det respektive enzym, (ii) ændringer i permeabiliteten for lægemidlet i gram-negative bakterier, (iii) efflux-mekanismer, (iv) plasmid bårn resistens og (v) proteiner der beskytter gyrase. Alle mekanismer fører til, at bakterier får nedsat følsomhed over for fluoroquinoloner. Krydsresistens inden for gruppen af fluoroquinoloner er almindelig.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Enrofloxacin absorberes hurtigt efter parenteral injektion. Biotilgængeligheden er høj (ca.100% hos svin) med en lav til moderat plasmaproteinbinding (ca. 20 til 50%). Hos hunde metaboliseres ca. 40 % enrofloxacin til det aktive stof ciprofloxacin, mens det er mindre end 10 % hos svin og katte. I den afrikanske grå papegøje udgør serumkoncentrationen af ciprofloxacin 3-78% af enrofloxacin dosen, med et stigende ciprofloxacin/enrofloxacin forhold ved gentagen dosering.

Enrofloxacin og ciprofloxacin distribueres godt til alle målorganer, f.eks. lunge, nyrer, hud og lever, hvor koncentrationen bliver 2 til 3 gange højere end i plasma. Moderstoffet og aktive metabolitter udskilles fra kroppen via urin og fæces.

Der sker ikke akkumulering i plasma med behandlingsinterval på 24 t.

	Hunde	Katte	Kaniner	Svin	Svin
Dosering (mg/kg kropsvægt)	5	5	10	2,5	5
Administrationsvej	s.c.	s.c.	s.c.	i.m.	i.m.
T _{max} (t)	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
Terminal halveringstid (t)	/	/	/	13,12	8,10
Eliminationshalveringstid (t)	4,4	6,7	2,5	7,73	7,73
F (%)	/	/	/	95,6	/

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

n-butylalkohol
Kaliumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgpakning: 4 år
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Hætteglas af brunt glas (type I) lukket med prop af klorobutylpolytetrafluoroethylen (PFTE), forseglet med hætte af aluminium med aftageligt center og plastikdække.

Pakningsstørrelser:

50 ml og 100 ml i papkarton.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Færdiggøres nationalt.

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Færdiggøres nationalt.

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Færdiggøres nationalt. < Dato for første markedsføringstilladelse:> <{DD / MM / ÅÅÅÅ}> <{DD måned ÅÅÅÅ}.>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Færdiggøres nationalt.

<{måneder/år}>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Papkarton

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 25 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
Enrofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml opløsning indeholder:
Enrofloxacin 25 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml

5. DYREARTER

Hunde, katte, svin (smågrise), kaniner, gnavere, krybdyr og prydflugle.

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:
Slagtning: 13 døgn
Kaniner:
Slagtning: 6 døgn
Må ikke anvendes til fugle bestemt til menneskeføde.

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

Anv. inden {måneder/år}

Efter anbrud anvendes inden 28 dage.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen inden brug.

13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{fFax}>

<{E-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch {nummer}

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Hætteglas

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 25 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
Enrofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml opløsning indeholder:
Enrofloxacin 25 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml

5. DYREARTER

Hunde, katte, svin (smågrise), kaniner, gnavere, krybdyr og prydflugle.

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

s.c., i.m.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:
Slagtning: 13 døgn
Kaniner:
Slagtning: 6 døgn
Må ikke anvendes til fugle bestemt til menneskeføde.

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

Anv. inden {måneder/år}

Efter anbrud anvendes inden 28 dage.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”**15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{fFax}>

<{E-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL TIL:

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 25 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Færdiggøres nationalt

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Færdiggøres nationalt

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 25 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSTOFFER

1 ml opløsning indeholder 25 mg enrofloxacin og 30 mg n-butylalkohol, som konserveringsmiddel.

4. INDIKATIONER

Hunde

Behandling af infektioner i fordøjelseskanal, luft- og urinveje (inklusive betændelse i prostata, støttende antibiotikabehandling ved livmoderbetændelse), hud- og sårinfektioner, betændelse i ydre- og mellemøre forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

Katte

Behandling af infektioner i fordøjelseskanal, luft- og urinveje (støttende antibiotikabehandling ved livmoderbetændelse), hud- og sårinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af eksempelvis: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

Svin

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. og *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Kaniner

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen og luftveje forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* and *Staphylococcus* spp.

Behandling af hud- og sårinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus*.

Gnavere, krybdyr og prydflugle

Behandling af infektioner i fordøjelseskanal og luftveje i tilfælde, hvor klinisk erfaring, hvis muligt understøttet af resistensbestemmelse udført på den ansvarlige organisme, tyder på, at enrofloxacin er førstevalg.

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for enrofloxacin, andre fluorokinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til dyr med epilepsi eller som lider af kramper, idet enrofloxacin kan forårsage CNS-stimulation.

Bør ikke anvendes til unghunde under opvækst, eksempelvis til hunde af små racer mindre end 8 måneder gamle, til hunde af store racer mindre end 12 måneder gamle, til hunde af gigant racer mindre end 18 måneder gamle.

Bør ikke bruges til katte yngre end 8 uger.

6. BIVIRKNINGER

I meget sjældne tilfælde kan forstyrrelser i fordøjelseskanalen ses (f.eks. diarré). Symptomerne er almindeligvis milde og forbigående.

Lokalreaktioner på injektionsstedet

Hos svin kan der efter intramuskulær indgift af præparatet forekomme betændelsesreaktioner, som kan vare op til 28 dage efter injektionen.

Hos hunde kan en moderat og forbigående lokal reaktion (såsom hævelse) forekomme.

Hos kaniner kan reaktioner ses (fra rødmen til sår med dybtgående vævstab), som kan vare op til 17 dage efter injektionen.

I meget sjældne tilfælde kan vævsblødninger ses hos krybdyr og fugle.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjældne (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

7. DYREARTER

Hunde, katte, svin (smågrise), kaniner, gnavere, krybdyr og prydugle.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til subkutan og intramuskulær anvendelse.

Gentagne injektioner bør gives på forskellige injektionssteder.

Hunde og katte

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/5 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i op til 5 dage.

Behandlingen kan indledes med injektionspræparatet og fortsætte med enrofloxacin-tabletter.

Behandlingsperioden bør baseres på den behandlingsperiode, som er godkendt for tabletpreparatet og den aktuelle indikation angivet i produktinformationen.

Svin

2,5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Infektioner i fordøjelseskanalen eller blodforgiftning forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 2 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Injektionen bør gives i grisens nakke umiddelbart bag øret.
Der må ikke gives mere end 3 ml på hvert intramuskulære injektionssted.

Kaniner

10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 2 ml/5 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion 5-10 dage i træk.

Gnavere

10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,4 ml/kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion 5-10 dage i træk. Afhængig af de kliniske symptomer, kan dosis om nødvendigt fordobles.

Krybdyr

Krybdyr er vekselvarme og afhænger af ydre varmekilder for at opretholde en kropstemperatur, der er optimal for korrekt funktion af alle kroppens organer. Kropstemperaturen er således kritisk for nedbrydningen af stoffer og immunsystemets aktivitet. Derfor må dyrlægen kende til den korrekte temperatur for den aktuelle krybdyrart, samt til den enkelte patients væskebalance. Endvidere bør det erindres, at der er en stor forskel i fordelingen af enrofloxacin i kroppen fra art til art, hvilket yderligere vil have indflydelse på fastsættelse af korrekt dosering af ”særnavn (færdiggøres nationalt)”. Derfor kan nedenstående anbefaling kun bruges som udgangspunkt for en individuel dosering.

5-10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,2-0,4 ml/kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion 5 dage i træk.

En forlængelse af doseringsintervallet til 48 timer kan være nødvendigt i det enkelte tilfælde. Ved komplicerede infektioner kan højere dosering og længere behandlingsperiode være nødvendig. Pga. krybdyrnyrens portåresystem, er det hensigtsmæssigt at administrere stoffer i den forreste halvdel af kroppen, hvis muligt.

Prydfugle

20 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,8 ml/kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion 5-10 dage i træk. Ved komplicerede infektioner kan højere dosering være nødvendig.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering bør kropsvægten fastslås så nøjagtigt som muligt.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:

Slagtning: 13 døgn

Kaniner:

Slagtning: 6 døgn

Må ikke anvendes til fugle bestemt til menneskeføde.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på flasken efter {forkortelse for udløbsdato}.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 28 dage.

Dagen for bortskaffelse bør skrives på flaskens etiket efter første anbrud.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Officielle og lokale retningslinjer for brug af antibiotika bør overvejes ved brug af præparatet.

Fluoroquinoloner bør kun anvendes til behandling af kliniske tilstande, som har responderet ringe, eller forventes at respondere ringe på andre typer antibiotika.

Anvendelse af fluoroquinoloner bør så vidt muligt baseres på resistensbestemmelse.

Hvis anvendelsen af dette lægemiddel til dyr afviger fra de instruktioner, der er angivet i produktresuméet, kan hyppigheden af bakterie-resistens overfor fluoroquinoloner øges. Dette medfører risiko for nedsat virkning af andre quinoloner som følge af mulig krydsresistens.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til dyr med nedsat nyrefunktion.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til katte, da højere dosis end anbefalet kan forårsage skade på nethinden og blindhed (se Overdosering).

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Ved overfølsomhed over for fluoroquinoloner, bør kontakt med lægemidlet undgås. Undgå kontakt med hud og øjne. I tilfælde af spild på hud og i øjne skylles straks med vand. Vask hænder efter brug. Undgå at spise, drikke og ryge under håndtering af præparatet.

Selvinjektion ved hændeligt uheld bør undgås. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp.

Andre forsigtighedsregler

I lande hvor fodring af populationen af ådselsædende fugle med døde dyr er tilladt af bevaringshensyn (se Kommissionens beslutning 2003/322/EF), skal den mulige risiko for ynglesucces overvejes før kadavere af produktionsdyr nyligt behandlet med dette præparat udfodres.

Drægtighed, laktation og æglægning:

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret fosterskadende virkninger, men har vist vist giftighed for fostre ved doser, der var giftigt for moderdyret.

Pattedyr

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Fugle og krybdyr

Lægemidlets sikkerhed under æglægning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Enrofloxacin må ikke bruges samtidig med antimikrobielle stoffer, som modvirker quinoloner (f.eks. makrolider, tetracykliner eller fenikoler).

Må ikke bruges samtidig med theophyllin, da udskillelsen af theophyllin kan blive forlænget.

For at undgå bivirkninger, skal særlig opmærksomhed udvises ved samtidig brug af flunixin og enrofloxacin til hunde. En konsekvens af samtidig indgift af flunixin og enrofloxacin er et fald i eliminationen, hvilket indikerer at stofferne interagerer under udskillelsesfasen. Derfor fører samtidig indgift af enrofloxacin og flunixin i hunde til en øget AUC og eliminationshalveringstid for flunixin, og en øget eliminationshalveringstid, men en lavere C_{max} for enrofloxacin.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

I tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld, kan der forekomme symptomer fra fordøjelseskanalen (f.eks. opkast og diarré) og neurologiske reaktioner.

Der blev ikke rapporteret om bivirkninger hos svin efter indgift af 5 gange den anbefalede dosis.

Det er vist, at katte fik øjenskader efter indgift af mere end 15 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk. En dosis på 30 mg/kg kropsvægt givet daglig i 21 dage i træk gav blivende øjenskader. Ved brug af 50 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk kan blindhed opstå. Overdosering er ikke dokumenteret for hunde, kaniner, små gnavere og fugle. Der findes ingen modgift i tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld og behandling bør være symptomatisk.

Uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGGSSEDLEN

Færdiggøres nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

De bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel.

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder:

Aktivt stof:

Enrofloxacin: 50 mg

Hjælpestof (Hjælpestoffer):

n-butylalkohol: 30 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg (kalve), får, geder, svin, hunde og katte.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* og *Mycoplasma* spp.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af akut mycoplasma-arthritis forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Mycoplasma bovis*.

Får

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af mastitis forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Geder

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af mastitis forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Svin

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. og *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Hunde

Behandling af infektioner i fordøjelseskanal, luft- og urinveje (inklusive prostatitis, støttende antibiotikabehandling ved pyometra), hud- og sårinfektioner, otitis (externa/media) forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

Katte

Behandling af infektioner i fordøjelseskanal, luft- og urinveje (støttende antibiotikabehandling ved pyometra), hud- og sårinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af eksempelvis: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for enrofloxacin, andre fluorokinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til dyr med epilepsi eller som lider af kramper, idet enrofloxacin kan forårsage CNS-stimulation.

Bør ikke anvendes til dyr under opvækst, eksempelvis til hunde af små racer mindre end 8 måneder gamle, til hunde af store racer mindre end 12 måneder gamle, til hunde af gigant racer mindre end 18 måneder gamle.

Bør ikke bruges til katte yngre end 8 uger.

Bør ikke anvendes til heste under opvækst grundet mulig skadelig virkning på ledbrusk.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Officielle og lokale retningslinjer for brug af antibiotika bør overvejes ved brug af præparatet.

Fluoroquinoloner bør kun anvendes til behandling af kliniske tilstande, som har responderet ringe, eller forventes at respondere ringe på andre typer antibiotika.

Anvendelse af fluoroquinoloner bør så vidt muligt baseres på resistensbestemmelse.

Hvis anvendelsen af dette lægemiddel til dyr afviger fra de instruktioner, der er angivet i produktresuméet, kan prævalensen af bakterie-resistens overfor fluoroquinoloner øges, med risiko for nedsat virkning af andre quinoloner som følge af mulig krydsresistens.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til dyr med nedsat nyrefunktion.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til katte, da højere dosis end anbefalet kan forårsage skade på retina og blindhed. For at reducere risikoen for overdosering af katte, der vejer mindre end 5 kg, er brug af styrken på 25 mg/ml mere hensigtsmæssig (se afsnit 4.10).

Degenerative forandringer i ledbrusken blev observeret hos kalve behandlet oralt med 30 mg enrofloxacin/kg kropsvægt i 14 dage.

Brug af enrofloxacin til lam under opvækst med den anbefalede dosis i 15 dage forårsagede histologiske forandringer i ledbrusken uden at medføre kliniske symptomer.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Ved overfølsomhed over for fluoroquinoloner, bør kontakt med lægemidlet undgås. Undgå kontakt med hud og øjne. I tilfælde af spild på hud og i øjne skylles straks med vand. Vask hænder efter brug. Undgå at spise, drikke og ryge under håndtering af præparatet.

Selvinjektion ved hændeligt uheld bør undgås. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp.

Andre forsigtighedsregler

I lande hvor fodring af populationen af ådselsædende fugle med døde dyr er tilladt af bevaringshensyn (se Kommissionens beslutning 2003/322/EF), skal den mulige risiko for ynglesucces overvejes, før kadavere af produktionsdyr nyligt behandlet med dette præparat udfodres.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I meget sjældne tilfælde kan forstyrrelser i fordøjelseskanalen ses (f.eks. diarré). Symptomerne er almindeligvis milde og forbigående.

Lokalreaktioner på injektionsstedet

I meget sjældne tilfælde kan der hos kalve forekomme en forbigående lokal vævsreaktion, som kan vare i op til 14 dage.

Hos svin kan der efter intramuskulær indgift af præparatet forekomme inflammatoriske reaktioner, som kan vare op til 28 dage efter injektionen.

Hos hunde kan en moderat og forbigående lokal reaktion (som ødem) forekomme.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelig (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger, men har vist føtal toksicitet ved doser, der gav maternal toksicitet.

Pattedyr

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Enrofloxacin må ikke bruges samtidig med antimikrobielle stoffer, som har antagonistisk virkning over for quinoloner (f.eks. makrolider, tetracykliner eller fenikoler).

Må ikke bruges samtidig med theophyllin, da udskillelsen af theophyllin kan blive forlænget.

For at undgå bivirkninger, skal særlig opmærksomhed udvises ved samtidig brug af flunixin og enrofloxacin til hunde. En konsekvens af samtidig indgift af flunixin og enrofloxacin er et fald i eliminationen, hvilket indikerer at stofferne interagerer under udskillelsesfasen. Derfor fører samtidig indgift af enrofloxacin og flunixin i hunde til en øget AUC og eliminationshalveringstid for flunixin, og en øget eliminationshalveringstid, men en lavere C_{max} for enrofloxacin.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til intravenøs, subkutan og intramuskulær anvendelse.

Gentagne injektioner bør gives på forskellige injektionssteder.

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering bør kropsvægten fastslås så nøjagtigt som muligt.

Kalve

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt i 3-5 dage.

Akut mycoplasma-arthritis forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Mycoplasma bovis*:

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt 5 dage.

Præparatet kan indgives ved langsom intravenøs eller subkutan administration.

Der må ikke gives mere end 10 ml på hvert subkutane injektionssted.

Får og geder

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i 3 dage.

Der må ikke gives mere end 6 ml på hvert subkutane injektionssted.

Svin

2,5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,5 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Infektioner i fordøjelseskanalen eller septikæmi forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Injektionen bør gives i grisens nakke umiddelbart bag øret.

Der må ikke gives mere end 3 ml på hver intramuskulære injektionssted.

Hunde og katte

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i op til 5 dage.

Behandlingen kan indledes med injektionspræparatet og fortsætte med enrofloxacin-tabletter.

Behandlingsperioden bør baseres på den behandlingsperiode, som er godkendt for tabletpræparatet og den aktuelle indikation angivet i produktinformationen.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

I tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld, kan der forekomme symptomer fra fordøjelseskanalen (f.eks. opkast og diarré) og neurologiske reaktioner.

Der blev ikke rapporteret om bivirkninger hos svin efter indgift af 5 gange den anbefalede dosis.

Det er vist, at katte fik øjenskader efter indgift af mere end 15 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk. En dosis på 30 mg/kg kropsvægt givet daglig i 21 dage i træk gav irreversible øjenskader. Ved brug af 50 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk kan blindhed opstå.

Overdosering er ikke dokumenteret for hunde, kvæg, får og geder.

Der findes ingen modgift i tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld og behandling bør være symptomatisk.

4.11 Tilbageholdelsestid

Kalve:

Slagtning:

Efter intravenøs injektion: 5 døgn

Efter subkutan injektion: 10 døgn

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Får:

Slagtning: 4 døgn

Mælk: 3 døgn

Geder:

Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterica til systemisk brug, Fluoroquinoloner
ATCvet-kode: QJ01MA90.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmåde

To enzymer, der er essentielle for replikation og transkription af dna, dna-gyrase og topoisomerase IV, er identificerede som molekulære mål for fluoroquinoloner. Inhiberingen af disse enzymer sker ved ikke-kovalent binding til fluoroquinolon molekyler. Kløvning af dna-streng under replikation samt translationskomplekser kan ikke passere sådanne enzym-dna-fluoroquinolon-komplekser og inhibering af dna- og mrna-syntesen udløser et forløb, som resulterer i et hurtig, dosisafhængigt drab af patogene bakterier. Enrofloxacin har baktericid virkning, som er koncentrationsafhængig.

Antibakterielt spektrum

I den anbefalede terapeutiske dosis er enrofloxacin aktivt over for mange gram-negative bakterier; som *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (f.eks. *Pasteurella multocida*), *Bordetella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., over for gram-positive bakterier som *Staphylococcus* spp. (f.eks. *Staphylococcus aureus*) og over for *Mycoplasma* spp.

Resistens typer og mekanismer

Resistens over for fluoroquinoloner er rapporteret at have fem årsager, (i) punktmutationer i gener, der koder for dna-gyrase og/eller topoisomerase IV, hvilket fører til ændring af det respektive enzym, (ii) ændringer i permeabiliteten for lægemidlet i gram-negative bakterier, (iii) efflux-mekanismer, (iv) plasmid bårn resistens og (v) proteiner der beskytter gyrase. Alle mekanismer fører til, at bakterier får nedsat følsomhed over for fluoroquinoloner. Krydsresistens inden for gruppen af fluoroquinoloner er almindelig.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Enrofloxacin absorberes hurtigt efter parenteral injektion. Biotilgængeligheden er høj (ca.100% hos svin og kvæg) med en lav til moderat plasmaproteinbinding (ca. 20 til 50%). Hos hunde og

drøvtyggere metaboliseres ca. 40 % enrofloxacin til det aktive stof ciprofloxacin, mens det er mindre end 10 % hos svin og katte.

Enrofloxacin og ciprofloxacin distribueres godt til alle målorganer, f.eks. lunge, nyrer, hud og lever, hvor koncentrationen bliver 2 til 3 gange højere end i plasma. Moderstoffet og aktive metabolitter udskilles fra kroppen via urin og fæces.

Der sker ikke akkumulering i plasma med behandlingsinterval på 24 t.

I mælk skyldes virkningen primært ciprofloxacin. Den samlede koncentration af aktive stoffer er højest 2 timer efter behandling, og giver ca. 3 gange højere total eksponering i løbet af et 24 timers doseringsinterval i forhold til plasma.

	Hunde	Katte	Svin	Svin	Kvæg	Kalve
Dosis (mg/kg kropsvægt)	5	5	2,5	5	5	5
Administrationsvej	s.c.	s.c.	i.m.	i.m.	i.v.	s.c.
T _{max} (t)	0,5	2	2	2	/	1,2
C _{max} (µg/ml)	1,8	1,3	0,7	1,6	/	0,73
AUC (µg·t/ml)	/	/	6,6	15,9	7,11	3,09
Terminal halveringstid (t)	/	/	13,12	8,10	/	2,34
Eliminationshalveringstid (t)	4,4	6,7	7,73	7,73	2,2	/
F (%)	/	/	95,6	/	/	/

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

n-butylalkohol

Kaliumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgpakning: 4 år

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Hætteglas af brunt glas (type I) lukket med prop af klorobutylpolytetrafluoroethylen (PFTE), forseglet med hætte af aluminium med aftageligt center og plastikdække.

Pakningsstørrelser:

50 ml og 100 ml i papkarton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Færdiggøres nationalt.

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Færdiggøres nationalt.

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Færdiggøres nationalt. < Dato for første markedsføringstilladelse:> <{DD / MM / ÅÅÅÅ}> <{DD måned ÅÅÅÅ}.>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Færdiggøres nationalt.

<{måneder/år}>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Papkarton

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
Enrofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml opløsning indeholder:
Enrofloxacin 50 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml

5. DYREARTER

Kvæg (kalve), får, geder, svin, hunde og katte

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kalve:

Slagtning:

I.v.: 5 døgn

S.c.: 10 døgn

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Får:

Slagtning: 4 døgn

Mælk: 3 døgn

Geder:

Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

Anv. inden {måneder/år}

Efter anbrud anvendes inden 28 dage.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen inden brug.

**13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{fFax}>

<{E-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Hætteglas

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
Enrofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml opløsning indeholder:
Enrofloxacin 50 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml

5. DYREARTER

Kvæg (kalve), får, geder, svin, hunde og katte

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

i.v, s.c., i.m.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kalve:
Slagtning:
I.v.: 5 døgn
S.c.: 10 døgn
Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Får:
Slagtning: 4 døgn
Mælk: 3 døgn

Geder:
Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

Anv. inden {måneder/år}

Efter anbrud anvendes inden 28 dage.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{fFax}>

<{E-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL TIL:

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Færdiggøres nationalt

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Færdiggøres nationalt

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSTOFFER

1 ml opløsning indeholder 50 mg enrofloxacin og 30 mg n-butylalkohol, som konserveringsmiddel.

4. INDIKATIONER

Kalve

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* og *Mycoplasma* spp.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af akut mycoplasma-ledbetændelse forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Mycoplasma bovis*.

Får

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af yverbetændelse forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Geder

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af yverbetændelse forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Svin

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. og *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Hunde

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen, luft- og urinveje (inklusive betændelse i prostata, støttende antibiotikabehandling ved livmoderbetændelse), hud- og sårinfektioner, betændelse i ydre eller mellem-øre forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

Katte

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen, luft- og urinveje (støttende antibiotikabehandling ved livmoderbetændelse), hud- og sårinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af eksempelvis: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. og *Proteus* spp.

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for enrofloxacin, andre fluorokinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til dyr med epilepsi eller som lider af kramper, idet enrofloxacin kan forårsage CNS-stimulation.

Bør ikke anvendes til dyr under opvækst, eksempelvis til hunde af små racer mindre end 8 måneder gamle, til hunde af store racer mindre end 12 måneder gamle, til hunde af gigant racer mindre end 18 måneder gamle.

Bør ikke bruges til katte yngre end 8 uger.

Bør ikke anvendes til heste under opvækst grundet mulig skadelig virkning på ledbrusk.

6. BIVIRKNINGER

I meget sjældne tilfælde kan forstyrrelser i fordøjelseskanalen ses (f.eks. diarré). Symptomerne er almindeligvis milde og forbigående.

Lokalreaktioner på injektionsstedet

I meget sjældne tilfælde kan der hos kalve forekomme en forbigående lokal vævsreaktion, som kan vare i op til 14 dage.

Hos svin kan der efter intramuskulær indgift af præparatet forekomme betændelsesreaktioner, som kan vare op til 28 dage efter injektionen.

Hos hunde kan en moderat og forbigående lokal reaktion (såsom hævelse) forekomme.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

7. DYREARTER

Kvæg (kalve), får, geder, svin, hunde, katte.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til intravenøs, subkutan og intramuskulær anvendelse.

Gentagne injektioner bør gives på forskellige injektionssteder.

Kalve

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt i 3-5 dage.

Akut mycoplasma-ledbetændelse forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Mycoplasma bovis*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt 5 dage.

Præparatet kan indgives ved langsom intravenøs eller subkutan administration.
Der må ikke gives mere end 10 ml på hvert subkutane injektionssted.

Får og geder

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i 3 dage.

Der må ikke gives mere end 6 ml på hvert subkutane injektionssted.

Svin

2,5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,5 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Infektioner i fordøjelseskanalen eller blodforgiftning forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Injektionen bør gives i grisens nakke umiddelbart bag øret.
Der må ikke gives mere end 3 ml på hver intramuskulære injektionssted.

Hunde og katte

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/10 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i op til 5 dage.

Behandlingen kan indledes med injektionspræparatet og fortsætte med enrofloxacin-tabletter.
Behandlingsperioden bør baseres på den behandlingsperiode, som er godkendt for tabletpreparatet og den aktuelle indikation angivet i produktinformationen.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering bør kropsvægten fastslås så nøjagtigt som muligt.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kalve:

Slagtning:

Efter intravenøs injektion: 5 døgn

Efter subkutan injektion: 10 døgn

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Får:

Slagtning: 4 døgn

Mælk: 3 døgn

Geder:

Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på flasken efter {forkortelse for udløbsdato}.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 28 dage.

Dagen for bortskaffelse bør skrives på flaskens etiket efter første anbrud.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Officielle og lokale retningslinjer for brug af antibiotika bør overvejes ved brug af præparatet.

Fluoroquinoloner bør kun anvendes til behandling af kliniske tilstande, som har responderet ringe, eller forventes at respondere ringe på andre typer antibiotika.

Anvendelse af fluoroquinoloner bør så vidt muligt baseres på resistensbestemmelse.

Hvis anvendelsen af dette lægemiddel til dyr afviger fra de instruktioner, der er angivet i produktresuméet, kan hyppigheden af bakterie-resistens overfor fluoroquinoloner øges. Dette medfører risiko for nedsat virkning af andre quinoloner som følge af mulig krydsresistens.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til dyr med nedsat nyrefunktion.

Særlig forsigtighed skal iagttages ved brug af enrofloxacin til katte, da højere dosis end anbefalet kan forårsage skade på nethinden og blindhed. For at reducere risikoen for overdosering af katte, der vejer mindre end 5 kg, er brug af styrken på 25 mg/ml mere hensigtsmæssigen (se Overdosering).

Forandringer i ledbrusken blev observeret hos kalve behandlet oralt med 30 mg enrofloxacin/kg kropsvægt i 14 dage.

Brug af enrofloxacin til lam under opvækst med den anbefalede dosis i 15 dage forårsagede histologiske forandringer i ledbrusken uden at medføre kliniske symptomer.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Ved overfølsomhed over for fluoroquinoloner, bør kontakt med lægemidlet undgås. Undgå kontakt med hud og øjne. I tilfælde af spild på hud og i øjne skylles straks med vand. Vask hænder efter brug. Undgå at spise, drikke og ryge under håndtering af præparatet.

Selvinjektion ved hændeligt uheld bør undgås. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp.

Drægtighed, laktation og æglægning:

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret fosterskadende virkninger, men har vist giftighed for fostre ved doser, der var giftigt for moderdyret.

Pattedyr

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Enrofloxacin må ikke bruges samtidig med antimikrobielle stoffer, som modvirker quinoloner (f.eks. makrolider, tetracykliner eller fenikoler).

Må ikke bruges samtidig med theophyllin, da udskillelsen af theophyllin kan blive forlænget.

For at undgå bivirkninger, skal særlig opmærksomhed udvises ved samtidig brug af flunixin og enrofloxacin til hunde. En konsekvens af samtidig indgift af flunixin og enrofloxacin er et fald i eliminationen, hvilket indikerer at stofferne interagerer under udskillelsesfasen. Derfor fører samtidig indgift af enrofloxacin og flunixin i hunde til en øget AUC og eliminationshalveringstid for flunixin, og en øget eliminationshalveringstid, men en lavere C_{max} for enrofloxacin.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

I tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld, kan der forekomme symptomer fra fordøjelseskanalen (f.eks. opkast og diarré) og neurologiske reaktioner.

Der blev ikke rapporteret om bivirkninger hos svin efter indgift af 5 gange den anbefalede dosis.

Det er vist, at katte fik øjenskader efter indgift af mere end 15 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk. En dosis på 30 mg/kg kropsvægt givet daglig i 21 dage i træk gav blivende øjenskader. Ved brug af 50 mg/kg kropsvægt en gang dagligt i 21 dage i træk kan blindhed opstå.

Overdosering er ikke dokumenteret for hunde, kvæg, får og geder.

Der findes ingen modgift i tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld og behandling bør være symptomatisk.

Uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Færdiggøres nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

De bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel.

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 100 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder:

Aktivt stof:

Enrofloxacin: 100 mg

Hjælpestof (Hjælpestoffer):

n-butylalkohol: 30 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, får, geder og svin.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* og *Mycoplasma* spp.

Behandling af alvorlig akut mastitis forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af akut mycoplasma-arthritis hos kvæg yngre end 2 år, forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Mycoplasma bovis*.

Får

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af mastitis forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Geder

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af mastitis forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Svin

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. og *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandling af urinvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af post partum dysgalakti syndrom, PDS (MMA syndrom) forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli* og *Klebsiella* spp.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af septikæmi forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for enrofloxacin, andre fluorokinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til heste under opvækst grundet mulig skadelig virkning på ledbrusk.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Officielle og lokale retningslinjer for brug af antibiotika bør overvejes ved brug af præparatet.

Fluoroquinoloner bør kun anvendes til behandling af kliniske tilstande, som har responderet ringe, eller forventes at respondere ringe på andre typer antibiotika.

Anvendelse af fluoroquinoloner bør så vidt muligt baseres på resistensbestemmelse.

Hvis anvendelsen af dette lægemiddel til dyr afviger fra de instruktioner, der er angivet i produktresuméet, kan prævalensen af bakterie-resistens overfor fluoroquinoloner øges, med risiko for nedsat virkning af andre quinoloner som følge af mulig krydsresistens.

Degenerative forandringer i ledbrusken blev observeret hos kalve behandlet oralt med 30 mg enrofloxacin/kg kropsvægt i 14 dage.

Brug af enrofloxacin til lam under opvækst med den anbefalede dosis i 15 dage forårsagede histologiske forandringer i ledbrusken uden at medføre kliniske symptomer.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Ved overfølsomhed over for fluoroquinoloner, bør kontakt med lægemidlet undgås. Undgå kontakt med hud og øjne. I tilfælde af spild på hud og i øjne skylles straks med vand. Vask hænder efter brug. Undgå at spise, drikke og ryge under håndtering af præparatet.

Selvinjektion ved hændeligt uheld bør undgås. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp.

Andre forsigtighedsregler

I lande hvor fodring af populationen af ådselsædende fugle med døde dyr er tilladt af bevaringshensyn (se Kommissionens beslutning 2003/322/EF), skal den mulige risiko for ynglesucces overvejes, før kadavere af produktionsdyr nyligt behandlet med dette præparat udfodres.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I meget sjældne tilfælde kan forstyrrelser i fordøjelseskanalen ses (f.eks. diarré). Symptomerne er almindeligvis milde og forbigående.

I meget sjældne tilfælde kan intravenøs injektion til kvæg forårsage shockreaktioner, formentlig som resultat af kredsløbssvigt.

Lokalreaktioner på injektionsstedet

Hos svin kan der efter intramuskulær indgift af præparatet forekomme inflammatoriske reaktioner, som kan vare op til 28 dage efter injektionen.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Kvæg

Lægemidlets sikkerhed under den første ¼-del af drægtigheden er fastlagt for drægtige køer. Kan anvendes til drægtige køer under den første ¼-del af drægtigheden.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet under den resterende del af drægtigheden.

Kan anvendes under laktation.

Får og geder

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Svin

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Kan anvendes under laktation.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Enrofloxacin må ikke bruges samtidig med antimikrobielle stoffer, som har antagonistisk virkning over for quinoloner (f.eks. makrolider, tetracykliner eller fenikoler).

Må ikke bruges samtidig med theophyllin, da udskillelsen af theophyllin kan blive forlænget.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til intravenøs, subkutan og intramuskulær anvendelse.

Gentagne injektioner bør gives på forskellige injektionssteder.

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering bør kropsvægten fastslås så nøjagtigt som muligt.

Kvæg

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt i 3-5 dage.

Akut mycoplasma-arthritis hos kvæg yngre end 2 år forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Mycoplasma bovis*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt 5 dage.

Præparatet kan indgives ved langsom intravenøs eller subkutan administration.

Akut mastitis forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved langsom intravenøs injektion i to på hinanden følgende dage. Den anden dosis kan gives via subkutan rute, hvorefter tilbageholdelsestiden efter subkutan injektion gælder.

Der må ikke gives mere end 10 ml på hvert subkutane injektionssted.

Får og geder

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i 3 dage.

Der må ikke gives mere end 6 ml på hvert subkutane injektionssted.

Svin

2,5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,5 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Infektioner i fordøjelseskanalen eller septikæmi forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Injektionen bør gives i grisens nakke umiddelbart bag øret.

Der må ikke gives mere end 3 ml på hvert intramuskulære injektionssted.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

I tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld, kan der forekomme symptomer fra fordøjelseskanalen (f.eks. opkast og diarré) og neurologiske reaktioner.

Der blev ikke rapporteret om bivirkninger hos svin efter indgift af 5 gange den anbefalede dosis.

Overdosering er ikke dokumenteret for kvæg, får og geder.

Der findes ingen modgift i tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld og behandling bør være symptomatisk.

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg:

Efter intravenøs injektion:

Slagtning: 5 døgn

Mælk: 3 døgn

Efter subkutan injektion:

Slagtning: 10 døgn

Mælk: 4 døgn

Får:

Slagtning: 4 døgn

Mælk: 3 døgn

Geder:

Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterica til systemisk brug, Fluoroquinoloner
ATCvet-kode: QJ01MA90.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmåde

To enzymer, der er essentielle for replikation og transkription af dna, dna-gyrase og topoisomerase IV, er identificerede som molekulære mål for fluoroquinoloner. Inhiberingen af disse enzymer sker ved ikke-kovalent binding til fluoroquinolon molekyler. Kløvning af dna-streng under replikation samt translationskomplekser kan ikke passere sådanne enzym-dna-fluoroquinolon-komplekser og inhibering af dna- og mrna-syntesen udløser et forløb, som resulterer i et hurtig, dosisafhængigt drab af patogene bakterier. Enrofloxacin har baktericid virkning, som er koncentrationsafhængig.

Antibakterielt spektrum

I den anbefalede terapeutiske dosis er enrofloxacin aktivt over for mange gram-negative bakterier; som *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (f.eks. *Pasteurella multocida*), over for gram-positive bakterier som *Staphylococcus* spp. (f.eks. *Staphylococcus aureus*) og over for *Mycoplasma* spp.

Resistens typer og mekanismer

Resistens over for fluoroquinoloner er rapporteret at have fem årsager, (i) punktmutationer i gener, der koder for dna-gyrase og/eller topoisomerase IV, hvilket fører til ændring af det respektive enzym, (ii) ændringer i permeabiliteten for lægemidlet i gram-negative bakterier, (iii) efflux-mekanismer, (iv) plasmid bårn resistens og (v) proteiner der beskytter gyrase. All mekanismer fører til, at bakterier får nedsat følsomhed over for fluoroquinoloner. Krydsresistens inden for gruppen af fluoroquinoloner er almindelig.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Enrofloxacin absorberes hurtigt efter parenteral injektion. Biotilgængeligheden er høj (ca.100% hos svin og kvæg) med en lav til moderat plasmaproteinbinding (ca. 20 til 50%). Hos drøvtyggere metaboliseres ca. 40 % enrofloxacin til det aktive stof ciprofloxacin, mens det er mindre end 10 % hos svin.

Enrofloxacin og ciprofloxacin distribueres godt til alle målorganer, f.eks. lunge, nyrer, hud og lever, hvor koncentrationen bliver 2 til 3 gange højere end i plasma. Moderstoffet og aktive metabolitter udskilles fra kroppen via urin og fæces.

Der sker ikke akkumulering i plasma med behandlingsinterval på 24 t.

I mælk skyldes virkningen primært ciprofloxacin. Den samlede koncentration af aktive stoffer er højest 2 timer efter behandling, og giver ca. 3 gange højere total eksponering i løbet af et 24 timers doseringsinterval i forhold til plasma.

	Svin	Svin	Kvæg	Kvæg
Dosis (mg/kg kropsvægt)	2,5	5	5	5
Administrationsvej	i.m.	i.m.	i.v.	s.c.
T _{max} (t)	2	2	/	3,5
C _{max} (µg/ml)	0,7	1,6	/	0,733
AUC (µg·t/ml)	6,6	15,9	9,8	5,9
Terminal halveringstid (t)	13,12	8,10	/	7,8
Eliminationshalveringstid (t)	7,73	7,73	2,3	

F (%)	95,6	/	/	88,2
-------	------	---	---	------

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

n-butylalkohol
Kaliumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 4 år
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Hætteglas af brunt glas (type I) lukket med prop af klorobutylpolytetrafluoroethylen (PFTE), forseglet med hætte af aluminium med aftageligt center og plastikdække.

Pakningsstørrelser:

50 ml og 100 ml i papkarton.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Færdiggøres nationalt.

{Navn og adresse}
<{Tfl.}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Færdiggøres nationalt.

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Færdiggøres nationalt. < Dato for første markedsføringstilladelse:> <{DD / MM / ÅÅÅÅ}> <{DD måned ÅÅÅÅ}>.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Færdiggøres nationalt.
<{måneder/år}>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Papkarton

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 100 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
Enrofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml opløsning indeholder:
Enrofloxacin 100 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml

5. DYREARTER

Kvæg, får, geder og svin

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kalve:

I.v.: Slagtning: 5 døgn

Mælk: 3 døgn

S.c.: Slagtning: 10 døgn

Mælk: 4 døgn

Får:

Slagtning: 4 døgn

Mælk: 3 døgn

Geder:

Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

Anv. inden {måneder/år}

Efter anbrud anvendes inden 28 dage.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen inden brug.

**13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{fFax}>

<{E-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Hætteglas

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 100 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
Enrofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml opløsning indeholder:
Enrofloxacin 100 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml

5. DYREARTER

Kvæg, får, geder og svin.

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

i.v, s.c., i.m.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kalve:

I.v.: Slagtning: 5 døgn

Mælk: 3 døgn

S.c.: Slagtning: 10 døgn

Mælk: 4 døgn

Får:

Slagtning: 4 døgn

Mælk: 3 døgn

Geder:

Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

Anv. inden {måneder/år}

Efter anbrud anvendes inden 28 dage.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

{Navn og adresse}

<{Tfl.}>

<{fFax}>

<{E-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL TIL:

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 100 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Færdiggøres nationalt

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Færdiggøres nationalt

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Veterinærlægemidlets (sær)navn>, 100 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSTOFFER

1 ml opløsning indeholder 100 mg enrofloxacin og 30 mg n-butylalkohol, som konserveringsmiddel.

4. INDIKATIONER

Kvæg

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* og *Mycoplasma* spp.

Behandling af alvorlig akut yverbetændelse forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af akut mycoplasma-ledbetændelse hos kvæg yngre end 2 år, forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Mycoplasma bovis*.

Får

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af yverbetændelse forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Geder

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af yverbetændelse forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*.

Svin

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. og *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandling af urinvejsinfektioner forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af farefeber (MMA syndrom) forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli* og *Klebsiella* spp.

Behandling af infektioner i fordøjelseskanalen forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

Behandling af blodforgiftning forårsaget af enrofloxacinfølsomme stammer af *Escherichia coli*.

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for enrofloxacin, andre fluorokinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til heste under opvækst grundet mulig skadelig virkning på ledbrusk.

6. BIVIRKNINGER

I meget sjældne tilfælde kan forstyrrelser i fordøjelseskanalen ses (f.eks. diarré). Symptomerne er almindeligvis milde og forbigående.

I meget sjældne tilfælde kan intravenøs injektion til kvæg forårsage shockreaktioner, formentlig som resultat af kredsløbssvigt.

Lokalreaktioner på injektionsstedet

Hos svin kan der efter intramuskulær indgift af præparatet forekomme betændelsesreaktioner, som kan vare op til 28 dage efter injektionen.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

7. DYREARTER

Kvæg, får, geder og svin.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til intravenøs, subkutan og intramuskulær anvendelse.

Gentagne injektioner bør gives på forskellige injektionssteder.

Kvæg

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt i 3-5 dage.

Akut mycoplasma-ledbetændelse hos kvæg yngre end 2 år forårsaget af enrofloxacin-følsomme stammer af *Mycoplasma bovis*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt 5 dage.

Præparatet kan indgives ved langsom intravenøs eller subkutan administration.

Akut yverbetændelse forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved langsom intravenøs injektion i to på hinanden følgende dage. Den anden dosis kan gives via subkutan rute, hvorefter tilbageholdelsestiden efter subkutan injektion gælder.

Der må ikke gives mere end 10 ml på hvert subkutane injektionssted.

Får og geder

5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved subkutan injektion i 3 dage.

Der må ikke gives mere end 6 ml på hvert subkutane injektionssted.

Svin

2,5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 0,5 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Infektioner i fordøjelseskanalen eller blodforgiftning forårsaget af *Escherichia coli*: 5 mg enrofloxacin/kg kropsvægt, svt. 1 ml/20 kg kropsvægt en gang dagligt ved intramuskulær injektion i 3 dage.

Injektionen bør gives i grisens nakke umiddelbart bag øret.

Der må ikke gives mere end 3 ml på hvert intramuskulære injektionssted.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering bør kropsvægten fastslås så nøjagtigt som muligt.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

Efter intravenøs injektion:

Slagtning: 5 døgn

Mælk: 3 døgn

Efter subkutan injektion:

Slagtning: 10 døgn

Mælk: 4 døgn

Får:

Slagtning: 4 døgn

Mælk: 3 døgn

Geder:

Slagtning: 6 døgn

Mælk: 4 døgn

Svin:

Slagtning: 13 døgn

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på flasken efter {forkortelse for udløbsdato}.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 28 dage.
Dagen for bortskaffelse bør skrives på flaskens etiket efter første anbrud.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Officielle og lokale retningslinjer for brug af antibiotika bør overvejes ved brug af præparatet.

Fluoroquinoloner bør kun anvendes til behandling af kliniske tilstande, som har responderet ringe, eller forventes at respondere ringe på andre typer antibiotika.

Anvendelse af fluoroquinoloner bør så vidt muligt baseres på resistensbestemmelse.

Hvis anvendelsen af dette lægemiddel til dyr afviger fra de instruktioner, der er angivet i produktresuméet, kan hyppigheden af bakterie-resistens overfor fluoroquinoloner øges. Dette medfører risiko for nedsat virkning af andre quinoloner som følge af mulig krydsresistens.

Forandringer i ledbrusken blev observeret hos kalve behandlet oralt med 30 mg enrofloxacin/kg kropsvægt i 14 dage.

Brug af enrofloxacin til lam under opvækst med den anbefalede dosis i 15 dage forårsagede histologiske forandringer i ledbrusken uden at medføre kliniske symptomer.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Ved overfølsomhed over for fluoroquinoloner, bør kontakt med lægemidlet undgås. Undgå kontakt med hud og øjne. I tilfælde af spild på hud og i øjne skylles straks med vand. Vask hænder efter brug. Undgå at spise, drikke og ryge under håndtering af præparatet.

Selvinjektion ved hændeligt uheld bør undgås. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp.

Drægtighed, laktation og æglægning:

Kvæg

Lægemidlets sikkerhed under den første ¼-del af drægtigheden er fastlagt for drægtige køer. Kan anvendes til drægtige køer under den første ¼-del af drægtigheden.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet under den resterende del af drægtigheden.

Kan anvendes under diegivning.

Får og geder

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Svin

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Kan anvendes under diegivning.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Enrofloxacin må ikke bruges samtidig med antimikrobielle stoffer, som modvirker quinoloner (f.eks. makrolider, tetracykliner eller fenikoler).

Må ikke bruges samtidig med theophyllin, da udskillelsen af theophyllin kan blive forlænget.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

I tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld, kan der forekomme symptomer fra fordøjelseskanalen (f.eks. opkast og diarré) og neurologiske reaktioner.

Der blev ikke rapporteret om bivirkninger hos svin efter indgift af 5 gange den anbefalede dosis.

Overdosering er ikke dokumenteret for kvæg, får og geder.

Der findes ingen modgift i tilfælde af overdosering ved hændeligt uheld og behandling bør være symptomatisk.

Uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Færdiggøres nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

De bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel.