

Bilag I

Oversigt over navne, doseringsformer, styrker af det veterinærmedicinske lægemiddel, dyrearter, tilbageholdelsestid, indehaver af markedsføringstilladelser i medlemslandene

Medlemslande EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Tilbageholdelsestid
Belgien	BAYER SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) BELGIEN	Baytril 10% orale opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	3 dage Må ikke anvendes til æglæggende kyllinger, hvis æg er bestemt til menneskeføde.
Bulgarien	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	Kyllinger: 3 døgn Kalkuner: 3 døgn
Cyperen	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril oral solution 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Slagtekyllinger, avlsdyr og kalkuner	3 døgn
Danmark	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril Vet. Oral opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Fjerkræ, ikke æglæggende	3 døgn
Frankrig	Bayer Sante 220 Avenue De La Recherche 59120 Loos FRANKRIG	Baytril 10 % Solution Buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	4 døgn Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde
Tyskland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	Kyllinger: 3 døgn Må ikke anvendes til æglæggende høner Kalkuner: 3 døgn Må ikke anvendes til æglæggende kalkunhøner

Medlemslande EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Tilbageholdelsestid
Grækenland	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger (Slagtekyllinger, ungdyr) og kalkuner	3 døgn Må ikke anvendes til høner, hvis æg er bestemt til menneskeføde
Ungaren	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50. 1123 Budapest UNGAREN	Baytril 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	3 døgn Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde
Irland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 IRLAND	Bayer 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	Under behandling må fugle ikke slagtes til menneskeføde. Kyllinger må tidligst slagtes til menneskeføde 3 dage efter behandling er afsluttet. Kalkuner må tidligst slagtes til menneskeføde 3 dage efter behandling er afsluttet.
Italien	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIEN	Baytril 10% OL Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger (bort set fra æglæggende høner), kalkuner og kaniner	Kylling og kalkun: 3 døgn Kanin: 15 døgn Må ikke anvendes til dyr, hvis æg er bestemt til

Medlemslande EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Tilbageholdelsestid
							menneskeføde
Italien	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIEN	Baytril 10% Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger (bort set fra æglæggende høner) og kalkuner	3 døgn Må ikke anvendes til dyr, hvis æg er bestemt til menneskeføde
Holland	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht HOLLAND	Baytril 10% Orale Oplossing voor kippen kalkoenen	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	Kyllinger: 3 døgn Kalkuner: 4 døgn
Portugal	BAYER PORTUGAL, SA Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide PORTUGAL	BAYTRIL 10% SOLUÇÃO ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Fjerkræ (kyllinger, kalkuner)	Kyllinger: 7 døgn Kalkuner: 10 døgn Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde
Rumænien	BAYER HEALTH CARE AG 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	Kyllinger, kalkuner: 3 døgn Må ikke anvendes til fjerkræ, hvis æg er bestemt til menneskeføde
Slovenien	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana SLOVENIEN	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Kyllinger og kalkuner	Kyllinger: 3 døgn Kalkuner: 3 døgn

Medlemslande EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Tilbageholdelsestid
Sverige	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril® vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Fjerkræ	3 døgn Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde
Storbritannien	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Storbritannien	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Fjerkræ (specifikt slagtekyllinger, avlsdyr og ungdyr opdrættet til æglægning) og kalkuner	Må ikke anvendes indenfor 14 dage forud for æglægningsperiodens begyndelse. Kyllinger: 8 døgn Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde Kalkuner: 8 døgn

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Baytril 10 % oral opløsning og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Baytril 10 % oral opløsning og relaterede navne indeholder 100 mg enrofloxacin pr. ml oral opløsning til anvendelse i drikkevand. Baytril 10 % oral opløsning og relaterede navne er veterinærlægemidler, som er godkendt til anvendelse i målarterne kyllinger, kalkuner og kaniner til behandling af infektioner i luftvejene og fordøjelseskanalen forårsaget af identificerede bakterier, der er følsomme over for enrofloxacin.

Den 15. oktober 2010 indbragte Det Forenede Kongerige i henhold til artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF som ændret en sag vedrørende Baytril 10 % oral opløsning og relaterede navne til CVMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur. Det Forenede Kongerige indbragte sagen på grund af de divergerende nationale beslutninger truffet af EU-medlemsstaterne, der havde resulteret i uoverensstemmelser i produktoplysningerne for Baytril 10 % oral opløsning og relaterede navne.

De områder, der især er uenighed om i de eksisterende produktresuméer, er:

- dyrearter, som lægemidlet er beregnet til
- indikationer
- dosering
- tilbageholdelsesperiode
- brugersikkerhedsadvarsler
- holdbarhed.

2. Drøftelse af de foreliggende data

2.1. Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, indikationer og dosering

Kyllinger og kalkuner

Indehaverne af markedsføringstilladelserne bekræftede, at ingen markedsføringstilladelse for produktet vedrørende anvendelse i kyllinger eller kalkuner var blevet inddraget, afslået, tilbagekaldt eller suspenderet i nogen af medlemsstaterne.

Nogle af indikationerne var ikke medtaget i produktoplysningerne i alle medlemsstater. Indehaverne af markedsføringstilladelserne indvilligede i at slette følgende indikationer i produktoplysningerne, enten fordi støttedataene var utilstrækkelige, og/eller fordi indikatorerne ikke var i overensstemmelse med en ansvarlig brug af fluoroquinoloner: *Salmonella*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella*, *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Der var blevet forelagt tilfredsstillende data til støtte for anvendelsen af enrofloxacin i den foreslåede harmoniserede dosering til behandling af *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* og *Mycoplasma synoviae* i kyllinger og *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Pasteurella multocida* i kalkuner.

Selv om de fleste medlemsstater havde angivet en dosering på 10 mg/kg for kyllinger og kalkuner, varierede doseringen fra 2,5 mg/kg legemsvægt til 10 mg/kg legemsvægt og varigheden fra 3 til 10 dage. Det er imidlertid ikke muligt at fastslå den optimale dosering til behandling af *Escherichia coli* i hverken kyllinger eller kalkuner ud fra de forelagte oplysninger. For så vidt angår

kyllinger, er de forelagte EU-undersøgelser ca. 25 år gamle, de involverer udelukkende eksperimentelle infektioner og blev udført på et tidspunkt, hvor mindste inhiberende koncentration (MIC) for *E. coli* var betydeligt lavere end MIC'en for *E. coli* i dag. Undersøgelser, hvor dosis kunne beregnes i mg/kg, viste, at en højere dosis var mere effektiv til behandling af *E. coli*, selv om en dosis på 10 mg/kg legemsvægt var effektiv som metafylakse. Resultaterne af de yderligere undersøgelser, der blev forelagt for kalkuner, understøttede generelt den foreslåede dosering på 10 mg/kg legemsvægt. Da der kun foreligger begrænsede data om behandling af *E. coli* i denne mindre art, og da der ekstrapoleres fra dataene for kyllinger, er der imidlertid fortsat en række betænkeligheder. Indehaverne af markedsføringstilladelserne forelagde en grundlæggende PK/D-analyse for enrofloxacin/*E. coli*, men den støttede entydigt en dosering på 10 mg/kg legemsvægt, og det blev også anført, at dosis måske burde være højere.

Der er ikke tilstrækkelige data til at bestemme den optimale behandlingsdosis eller foreslå en alternativ dosis for fjerkræ, og der skal udføres nye undersøgelser. Det skal imidlertid understreges, at da *E. coli* i fjerkræ ofte er resistent over for antimikrobielle midler, der anvendes som førstelinjebehandling, er fluoroquinoloner til veterinær brug anerkendt som yderst vigtige antimikrobielle midler i behandlingen af septimæmisk colibacilliose og kroniske luftvejssygdomme hos denne art, og det er vigtigt, at denne indikation fortsat angives i produktresuméet. På denne baggrund og i lyset af formålet med denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 34, nemlig at harmonisere produktresuméerne, foreslog CVMP en harmonisering på det højeste dosisniveau, dvs. 10 mg/kg enrofloxacin i 3-5 dage, for både kyllinger og kalkuner, hvilket også er den godkendte dosis i de fleste medlemsstater. CVMP anerkender således, at der bør være en effektiv behandling af *E. coli*, men at der på et senere tidspunkt skal tilvejebringes data for at optimere doseringen for alle enrofloxacinprodukter, der indgives oralt til fjerkræ.

Kaniner

Kaniner blev kun medtaget som en målart i produktoplysningerne for Italien. Indehaverne af markedsføringstilladelserne bekræftede, at ingen markedsføringstilladelse for produktet vedrørende anvendelse i kaniner var blevet inddraget, afslået, tilbagekaldt eller suspenderet i nogen af medlemsstaterne.

For så vidt angår indikationerne for *P. multocida* og *E. coli*, forelagde indehaverne af markedsføringstilladelserne challenge-forsøg og minimale feltdata fra 20 år gamle undersøgelser. Challenge-forsøgene viste, at en dosis på 10 mg/kg legemsvægt ville være mere effektiv end den foreslåede dosis på 5 mg/kg legemsvægt, navnlig ved behandling af akutte tilfælde. På grund af bekymringen over, at en underdosering kunne fremme udviklingen af antimikrobiel resistens, gik CVMP desuden med til at godkende en forøgelse af dosis til 10 mg/kg legemsvægt i fem dage for denne art for at fastholde denne mindre art i produktoplysningerne. Det er også i overensstemmelse med dosis for denne art/indikationen i produktresuméet for andre sammenlignelige EU-godkendte midler.

Det blev imidlertid anerkendt, at støttedataene for den øgede dosering var svage, og markedsføringstilladelserne skulle derfor gøres betinget af tilvejebringelsen af nye data, der dokumenterede doseringen for denne art.

Da der kun foreligger MIC-data og minimale feltdata for indikationen *Bordetella*, bør denne indikation ikke medtages i produktoplysningerne.

Sikkerheden for det dyr, som lægemidlet er beregnet til

Risiciene ved brug af dette lægemiddel er blevet påvist i kyllinger og kalkuner gennem to omfattende nylige undersøgelser. Doser på op til 10 mg/kg legemsvægt i fem dage eller 30 mg/kg legemsvægt i tre uger var klinisk veltolereret i slagtekyllinger. Ved doser \geq 50 mg/kg legemsvægt i fem dage var der histologiske tegn på en skadelig indvirkning på artikulær brusk i slagtekyllinger,

men benlæsioner kunne kun påvises klinisk i kyllinger og kalkuner ved doser > 100 mg/kg indgivet i \geq fem dage. Det blev konkluderet, at indgivelsen af den foreslåede dosering var sikker i den foreslåede doseringsperiode.

Undersøgelsen viste, at en dosis på 100 ppm (ca. 10 mg/kg) Baytril 10 % oral opløsning i seks dage med tre dages mellemrum kunne indgives sikkert i 30 dage gamle kaniner, i hunkaniner ved parring og 15 dage efter parring, og når hunkaninerne ammede. Data fra challenge-forsøgene dokumenterer desuden, at en dosis på 10 mg/kg legemsvægt i fem dage tolereres i kaniner.

Der har ikke været indberettet tilfælde af chondrotoksicitet hos kyllinger, kalkuner eller kaniner i de periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger gennem de seneste 10 år.

Antimikrobiel resistens

CVMP var betænkelig ved de kildehenvisninger, der understregede fremkomsten af resistente *M. synoviae*-stammer, både under forsøgsbetingelser (Le Carrou et al¹, 2006) og fra erhvervsdrivende fjerkræbedrifter i Nederlandene (Landman², 2008). Det er imidlertid vanskeligt at påvise omfattende resistens i EU eller doseringens manglende effekt ved behandling af mykoplasmoser.

Ifølge de kildehenvisninger, der er blevet forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelserne, er resistensen af *E. coli* i kyllinger og kalkuner lav. I EFSA/ECDC-rapporten³ (2012) beskrives resistensen over for ciprofloxacin i indikator *E. coli*-isolater udtaget fra kyllinger som moderat til høj (47 %), selv om resistensraten i denne rapport er baseret på epidemiologiske tærskelværdier for ikke-patogene stammer. I en nylig rapport fra de Jong et al⁴ fra 2012 gengives data fra European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals (EASSA), der er indsamlet fra EU-landene. Den kliniske resistens af *E. coli* i kyllinger over for ciprofloxacin var 1,9 % i 1999-2000 og steg i 2002-2003 til 5,9 % i 2005-2006. Det anføres i rapporten, at de høje værdier for 2005-2006 skyldes det høje resistensniveau i Spanien (24 %), der ikke var medtaget i 1999-2000. I rapporten blev den kliniske resistens vurderet i forhold til brydningspunktet fastsat af Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) for ciprofloxacin på ≥ 4 mg/l. *E. coli*-bakteriens lavere følsomhed over for ciprofloxacin baseret på en epidemiologisk tærskelværdi på 0,06 mg/l var 19,3 % i 1999-2000 og 33,5 % i 2005-2006.

Indehaverne af markedsføringstilladelser har foretaget en grundlæggende PK/D-analyse vedrørende *E. coli*, men der blev ikke taget højde for en antimutant doseringsstrategi eller muligheden for at udvælge resistente organismer i fødevarer, der har indvirkning på folkesundheden (*Kampylobakter*, *Salmonella*).

Udvalget har stadig visse betænkeligheder, hvad angår doseringerne for alle arter og spørgsmålet om, hvorvidt de er optimale i forhold til at minimere risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens.

Miljørisikovurdering

Miljørisiciene er blevet vurderet tidligere for indgivelse af en dosis på 10 mg/kg legemsvægt i 10 dage i træk i slagtekyllinger. Beregningerne vedrørende slagtekyllinger viser den største miljøeksponering (PEC_{soil} 887 μ g/kg). Forudsat at denne PEC_{soil} ikke overskrides, vil eksponeringen af miljøet for enrofloxacin ikke stige, og lægemidlet forventes ikke at udgøre en miljørisiko. Eksponeringen af miljøet ved brug af lægemidlet i kyllinger (PEC_{soil} 887 μ g/kg) er større end

1 Le Carrou et al., 2006. Persistence of *Mycoplasma synoviae* in hens after two enrofloxacin treatments and detection of mutations in the *parC* gene. *Vet. Res.*, 37, s. 415-154.

2 Landman et al., 2008. In vitro antibiotic susceptibility of Dutch *Mycoplasma synoviae* field isolates originating from joint lesions and the respiratory tract of commercial poultry. *Avian Path.*, 37, s. 415-420.

3 Det Europæiske Lægemiddelagentur og Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598 [233 s.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2598. Tilgængelig online på www.efsa.europa.eu/efsajournal

4 de Jong A, Stephan B, Silley P.(2012). Fluoroquinolone resistance in *E. coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU. *Journal of Applied Microbiology*, 112: s. 239-245.

eksponeringen ved behandling af kaniner ved den nye foreslåede dosis på 10 mg/kg i fem dage (PEC_{soil} 361 µg/kg). I denne situation omfatter vurderingen af slagtekyllinger brugen af lægemidlet i kaniner, da kaniner er en mindre art, og risikovurderingen kan således indstilles i fase I.

2.2. Tilbageholdelsesperioder

Indehaverne af markedsføringstilladelse har ikke indsendt tilstrækkelige restkoncentrationsdata til at fastsætte en videnskabeligt begrundet tilbageholdelsesperiode for hverken kalkuner eller kaniner. De indsendte data vedrørende restkoncentrationen i kyllinger opfyldte heller ikke gældende standarder, men de blev anset for at være tilstrækkelige til at fastsætte en tilbageholdelsesperiode på tre dage for kyllingekød som led i denne procedure. Denne undersøgelse var baseret på to kyllingeracer, en hurtigvoksende og en langsommere voksende race, der tilsammen repræsenterer de kyllingeracer, der anvendes til konsum i Europa. Det første givne tidspunkt, hvor alle restkoncentrationer lå under deres respektive maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer hos de langsommere voksende kyllinger, var tre dage efter den afsluttende behandling, en dag efter de hurtigere voksende kyllinger. Undersøgelsen blev ligeledes anset for at være tilstrækkelig til at fastsætte en tilbageholdelsesperiode på tre dage for kalkuner ved ekstrapolering af dataene vedrørende kyllinger. Der kan således indføres en tilbageholdelsesperiode på fjerkrækød på tre dage i de harmoniserede produktoplysninger for både kyllinger og kalkuner. Det er i overensstemmelse med den tilbageholdelsesperiode, der har været gældende i de fleste medlemsstater, hvor lægemidlet har været godkendt i mange år.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at fastsætte en videnskabeligt begrundet tilbageholdelsesperiode for kaniner, men de begrænsede foreliggende data viser, at det første givne tidspunkt, hvor alle restkoncentrationer lå under de maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, der var fastsat af CVMP, var to dage efter den afsluttende behandling. Idet de foreliggende data var inkonklusive, og da CVMP derudover besluttede, at doseringen for denne art skulle forhøjes, foreslås det ud fra en pragmatisk synsvinkel at bibeholde den nuværende tilbageholdelsesperiode på 15 dage, da det vil sikre forbrugersikkerheden i lyset af det hurtige fald i restkoncentrationen hos fjerkræ og kaniner.

Enrofloxacin har ikke maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer for æg, og fugle, der lægger æg til konsum, må derfor ikke behandles med Baytril 10 % opløsning og relaterede navne.

2.3. Vurdering af brugerrisikoen

Indehaverne af markedsføringstilladelse har fremsendt en vurdering af brugerrisikoen, der – om end den ikke fuldt ud overholder den nuværende retningslinje for brugers sikkerhed ved farmaceutiske veterinærlægemidler (EMA/CVMP/543/03-Rev.1)⁵ - omfatter alle de største risici ved dette lægemiddel og kan anvendes til at fastlægge de advarsler vedrørende brugen, der skal medtages i produktoplysningerne. De farer, der er forbundet med anvendelse af produktet, er udviklingsmæssige reaktioner, som ikke vil opstå ved de lave utilsigtede eksponeringsniveauer, der lægger til grund for vurderingen.

2.4. Holdbarhed

Lægemidlet har god fysisk og kemisk stabilitet ved lagring i 48 måneder, og dataene støtter den foreslåede holdbarhed på 48 måneder uden særlige forsigtighedsregler ved opbevaring.

⁵ CVMP guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products (EMA/CVMP/543/03-Rev.1) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500077971.pdf

Datapakken støtter en opbevaringstid efter ibrugtagning på 12 uger og en holdbarhed efter opløsning på 24 timer.

3. Benefit/risk-forholdet

Det er påvist, at lægemidlet er effektivt til behandling af *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* og *Mycoplasma synoviae* i kyllinger og *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Pasteurella multocida* i kalkuner.

Selv om udvalget fortsat er betænkelig ved doseringen, der måske ikke er optimal for behandlingen af *E. coli* og for minimeringen af risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens, anerkendes det, at enrofloxacin er et yderst vigtigt lægemiddel til behandling af colibacilliose i fjerkræ. I lyset af formålet med denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 34 kan indikationen derfor bibeholdes i det harmoniserede produktresumé.

Med hensyn til indikationerne for *P. multocida* og *E. coli* hos kaniner nåede udvalget til enighed om, at selv om dosis blev forhøjet, ville benefit/risk-forholdet for denne mindre art fortsat være positivt, men markedsføringstilladelseerne skulle imidlertid gøres betinget af tilvejebringelsen af nye data, der dokumenterede doseringen for denne art.

Lægemidlet tolereres godt af målarterne og udgør en lav risiko for brugerne og miljøet, når det anvendes i overensstemmelse med de harmoniserede advarsler i produktresuméet. Der er blevet fastsat tilfredsstillende tilbageholdelsesperioder for at sikre forbrugersikkerheden.

Det foreslåede produktresumé indeholder advarsler vedrørende forsigtig brug af fluoroquinoloner i førevareproducerende dyr i overensstemmelse med CVMP's oplæg fra 2006⁶. Ved at begrænse brugen af lægemidlet er formålet med disse advarsler at minimere de potentielle virkninger på menneskers og dyrs sundhed som følge af antimikrobiel resistens.

CVMP har foreslået yderligere ændringer af advarslerne vedrørende resistens i punkt 4.5 i produktresuméet (Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen). Punkt 4.10 (Overdosering) indeholder en advarsel vedrørende de potentielle virkninger af en overdosering af fluoroquinoloner på brusk i vækstfasen. Advarsler vedrørende brugen er medtaget i produktoplysningerne.

Veterinærlægemidlet er blevet korrekt formuleret, og den harmoniserede holdbarhed sikrer, at kvaliteten bevares under brug.

Det generelle risk/benefit-forhold for dette produkt anses for at være positivt, under forudsætning af at de anbefalede ændringer indføres i produktoplysningerne (se bilag III), og at betingelsen for markedsføringstilladelseerne opfyldes (se bilag IV).

Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel:

ud fra følgende betragtninger:

- CVMP var af den opfattelse, at formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- CVMP vurderede produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaverne af markedsføringstilladelseerne havde foreslået, og tog alle de samlede indsendte data i betragtning

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

anbefalede CVMP ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Baytril 10 % oral opløsning og relaterede navne (se bilag I).

Betingelsen for markedsføringstilladelserne fremgår af bilag IV.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

”Produkt navn” (færdiggøres nationalt)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml ”Produkt navn” (færdiggøres nationalt) indeholder:

Aktivt stof:

Enrofloxacin 100 mg;

Hjælpestof:

Benzylalkohol 14mg.

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til anvendelse i drikkevand

Klar gullig opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kylling, kalkun og kanin

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

Behandling af infektioner i luftvejene og fordøjelseskanalen forårsaget af følgende bakterier følsomme for enrofloxacin.

Kyllinger

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

Kalkuner

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli

Kaniner

Behandling af infektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli*.

Enrofloxacin bør anvendes når klinisk erfaring, hvor muligt støttet af følsomhedstest for den aktuelle organisme, tyder på at enrofloxacin er den bedste aktive substans.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes forebyggende.

Må ikke anvendes når det vides at resistens / krydsresistens overfor (fluoro)quinoloner kan opstå.
Anvendes ikke i tilfælde af kendt overfølsomhed overfor den aktive substans, andre fluoroquinoloner eller et af hjælpestofferne

4.4 Særlige advarsler

Ingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Officielle og lokale antimikrobielle retningslinjer bør følges når produktet anvendes.

Fluoroquinoloner bør forbeholdes kliniske tilfælde som har responderet dårligt, eller forventes at respondere dårligt på behandling med andre typer antibiotika.

Siden enrofloxacin først blev godkendt til brug hos fjerkræ, har der været en udtalt reduktion i følsomheden af *E.coli* overfor fluoroquinoloner og fremkomst af resistente organismer. Resistens er også rapporteret i *Mycoplasma synoviae* indenfor EU.

Hvis mulig, bør behandling med fluoroquinoloner udelukkende baseres på følsomhedstest.

Hvis brugen af produktet afviger fra det som er beskrevet i produktresuméet kan det øge forekomsten af bakterier resistente overfor fluoroquinoloner og kan muligvis nedsætte effekten af behandling med andre fluoroquinoloner som følge af potentiel krydsresistens.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Personer med kendt overfølsomhed overfor fluoroquinoloner, bør undgå kontakt med dette veterinærlægemiddel.

Undgå kontakt med hud og øjne.

Skulle produktet komme i kontakt med hud eller øjne, da rens straks med rent rindende vand. Vask hænder og udsat hud efter brug.

Spis, drik eller ryg ikke under håndteringen af produktet

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Ingen kendte

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes inden for 14 dage forud for æglægningsperiodens begyndelse.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antagonisme er påvist in-vitro når fluoroquinoloner kombineres med bakteriostatiske antimikrobielle midler som macrolider, tetracykliner eller fenicoler. Samtidig indtag af stoffer indeholdende aluminium eller magnesium kan påvirke absorptionen af enrofloxacin.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Kyllinger og kalkuner

10 mg enrofloxacin/kg legemsvægt daglig i 3-5 på hinanden følgende dage.

Behandling i 3-5 dage; 5 dage i tilfælde af blandingsinfektioner og kronisk progressive tilfælde. Hvis der ikke ses klinisk bedring indenfor 2-3 dage, bør alternativ antimikrobiel behandling baseret på følsomhedstest overvejes.

Via drikkevand. Vær altid sikker på at hele den givne dosis er indtaget. Det medicinerede drikkevand skal opblandes lige inden administrationen til dyrene. Drikkevandet skal medicineres i hele behandlingsperioden og ingen anden vand tilgang må være mulig. Bestem legemsvægten på fuglene så præcist som muligt for at undgå underdosering.

Brug kun friske opblandinger, blandet dagligt før behandling. Pumpesystemer bør regelmæssigt tjekkes for at sikre korrekt medicinering. Tøm vandsystemet og fyld det med medicineret vand før opstart af behandling.

Formel til beregning af den daglige mængde (ml) "*Produkt navn*" (*færdiggøres nationalt*):

Totalt antal fugle x gennemsnitlig legemsvægt i kg x 0,1 = total volumen (ml) pr dag.

"*Produkt navn*" (*færdiggøres nationalt*) kan kommes direkte i hovedtanken eller tilføres via en vanddoseringspumpe.

Kaniner

10 mg/kg legemsvægt dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

Formel til beregning af den daglige mængde (ml) "*Produkt navn*" (*færdiggøres nationalt*):

Totalt antal kaniner x gennemsnitlig legemsvægt i kg x 0,1 = total volumen (ml) pr dag

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

Ingen negative kliniske symptomer blev observeret hos kyllinger og kalkuner behandlet med doser på respektivt 10 og 6 gange terapeutisk dosis.

Brug af fluoroquinoloner under vækstfasen kan potentielt være forbundet med en beskadigelse af den artikulære brusk. Dette kan ses i tilfælde med markant og vedvarende stigning i indtagelse af drikkevand, f.eks. som følge af høje temperaturer i omgivelserne.

4.11 Tilbageholdelsestid

Kylling: Slagtning: 3 døgn

Kalkun: Slagtning: 3 døgn

Kanin: Slagtning: 15 døgn

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes inden for 14 dage forud for æglægningsperiodens begyndelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle quinoloner og quinoxaliner, fluoroquinoloner
ATCvet-kode: QJ01MA90

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Det er vist at de molekulære angrebepunkter for fluoroquinoloner er DNA-gyrase og topoisomerase IV, to essentielle enzymer i DNA-replikation og transkription. De katalyserer DNA-replikation via spaltning- og genlukningsreaktioner. Initialt spaltes de to strenge i DNA-dobbelhelixen. Derefter passerer et fjerntliggende DNA segment gennem åbningen og strengene lukkes. Inhiberingen sker via en kovalent binding af fluoroquinolonmolekyler til et intermediært stadie i denne reaktionssekvens, hvor DNA er spaltet, men begge strenge forbliver kovalent forbundet til enzymerne.

Replikeringsgafler og translationskomplekser kan ikke fungere ved tilstedeværelsen af sådanne enzym-DNA-fluoroquinolon-komplekser. Den således inducerede inhibering af DNA- og mRNA-syntesen resulterer i hurtig, koncentrationsafhængig død af patogene bakterier.

Antibakterielt spektrum

Enrofloxacin er aktiv mod et stort spektrum af Gram-negative bakterier, Gram-positive bakterier og *Mycoplasma* spp.

In vitro følsomhed er vist hos stammer af (i) Gram-negative bakterier som *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* og *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* og (ii) *Mycoplasma gallisepticum* og *Mycoplasma synoviae* (se sektion 4.5)

Resistentyper og mekanismer

Udvikling af resistens mod fluoroquinoloner er dokumenteret ved 5 mekanismer (i) punktmutation i genet der koder for DNA gyrase og/eller topoisomerase IV, hvilket forårsager forandringer i de respektive enzymer, (ii) ændring i lægemiddelpermeabiliteten hos Gram-negative bakterier, (iii) efflux mekanismer, (iv) plasmidmedieret resistens og (v) gyrasebeskyttende proteiner. Alle mekanismer leder til en nedsat bakteriel følsomhed overfor fluoroquinoloner. Krydsresistens indenfor klassen af antimikrobielle fluoroquinoloner er almindelig.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Enrofloxacin administreret til fjerkræ via drikkevand absorberes hurtigt med en biotilgængelighed på ca. 90%. Maximum plasmakonzentration på 2 mg/L opnås indenfor 1,5 timer efter en enkelt bolus dosis på 10 mg/kg legemsvægt med en total systemisk tilgængelighed på 14,4 mg·time/L.

Enrofloxacin udskilles fra kroppen med en total body clearance på 10,3 ml/min·kg. Doseres kontinuerligt via medicineret drikkevand (multipel dosering) opnås steady-state koncentrationer på 0,5 mg (kalkun) til 0,8 mg (kylling) enrofloxacin pr liter. Et højt gennemsnitligt distributionsvolumen (5L/kg) indikerer en god vævspenetration af enrofloxacin. Koncentrationer i væv som lunger, nyrer, tarm og muskelvæv overstiger langt koncentrationen i plasma. Metaboliseringen til den aktive metabolit ciprofloxacin sker dårligt i fjerkræ (ca. 5 %). Enrofloxacin udskilles fra organismen med en halveringstid på 6 timer. Proteinbindingen i fjerkræ er ca. 25 %.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Benzylalkohol
Kaliumhydroxid
Vand rensat

6.2 Væsentlige uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 4 år

Efter første åbning af den indre emballage: 12 uger

Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 24 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

6.5 Den indre emballagens art og indhold

100 ml, 500 ml, og 1000 ml høj densitet polyethylen (HDPE) flasker med en HDPE indsats og et polypropylen skruelåg.

5000 ml HDPE beholder med aluminium/HDPE forsegling og et HDPE skruelåg.

Pakningerne forsynes med et gradueret polypropylen målebæger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

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

<{dage/måneder/år}> <{dage/måneder/år}>...

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Færdiggøres nationalt

{ måneder/år } eller < måneder/år >

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Færdiggøres nationalt

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske (100 ml flaske)

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

"Produkt navn" (færdiggøres nationalt)

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml *"Produkt navn" (færdiggøres nationalt)* indeholder:

Aktivt stof:

Enrofloxacin 100 mg.

Hjælpstof:

Benzylalkohol 14 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til anvendelse i drikkevand

Klar gullig opløsning

4. PAKNINGSTØRRELSE

100 ml

5. DYREARTER

Kylling, kalkun og kanin

6. INDIKATION(ER)

Læs indlægssedlen omhyggeligt før brug

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Via drikkevand.

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Tilbageholdelsestid:

Kyllinger: Slagtning: 3 døgn

Kalkuner: Slagtning: 3 døgn

Kaniner: Slagtning: 15 døgn

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.
Må ikke anvendes inden for 14 dage forud for æglægningsperiodens begyndelse.

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

Bruger advarsler:

Personer med kendt overfølsomhed overfor fluoroquinoloner, bør undgå kontakt med dette produkt.

Undgå kontakt med hud og øjne.

Spildes produktet på huden eller kommer i øjnene vaskes straks med vand.

Vask hænder og udsat hud efter brug.

Spis, drik eller ryg ikke under håndteringen af produktet

Læs indlægssedlen inden brug

10. UDLØBSDATO

EXP: {måned/år}

Anvendes inden 12 uger efter åbning.

Kasser ubrugt produkt.

Medicinering i vand bør ske dagligt. Efter 24 timer skal rester af vand indeholdende medicin kasseres

Dato for åbning bør skrives på etiketten.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

Kun til dyr - må kun udleveres efter veterinærrecept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Færdiggøres nationalt

{Navn og adresse}

<{tfl.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Færdiggøres nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Flaske eller beholder

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

"Produkt navn" (færdiggøres nationalt)

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

1 ml *"Produkt navn" (færdiggøres nationalt)* indeholder:

Aktivt stof:

Enrofloxacin 100 mg.

Hjælpstof:

Benzylalkohol 14 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til anvendelse i drikkevand

Klar gullig opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

100 ml

500 ml

1000 ml

5000 ml

5. DYREARTER

Kylling, kalkun og kanin

6. INDIKATION(ER)

Læs indlægssedlen omhyggeligt før brug

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Via drikkevand.

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Tilbageholdelsestid:

Kyllinger: Slagtning: 3 døgn

Kalkuner: Slagtning: 3 døgn

Kaniner: Slagtning: 15 døgn

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes inden for 14 dage forud for æglægningsperiodens begyndelse.

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

Bruger advarsler:

Personer med kendt overfølsomhed overfor fluoroquinoloner, bør undgå kontakt med dette produkt.

Undgå kontakt med hud og øjne.

Spildes produktet på huden eller kommer i øjnene vaskes straks med vand.

Vask hænder og udsat hud efter brug.

Spis, drik eller ryg ikke under håndteringen af produktet

Læs indlægssedlen inden brug

10. UDLØBSDATO

EXP: {måned/år}

Anvendes inden 12 uger efter åbning.

Kasser ubrugt produkt.

Medicinering i vand bør ske dagligt. Efter 24 timer skal rester af vand indeholdende medicin kasseres

Dato for åbning bør skrives på etiketten.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

Kun til dyr - må kun udleveres efter veterinærrecept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Færdiggøres nationalt

{Navn og adresse}

<{tfl.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Færdiggøres nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

"Produkt navn"
færdiggøres nationalt

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

Færdiggøres nationalt

<Indehaver af markedsføringstilladelsen <og fremstiller af batchfrigivelse>:

<Fremstiller af batchfrigivelse:>

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

"Produkt navn" færdiggøres nationalt

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

1 ml "Produkt navn" færdiggøres nationalt indeholder:

Aktivt stof:

Enrofloxacin 100 mg.

Hjælpestof:

Benzylalkohol 14 mg

4. INDIKATIONER

Behandling af infektioner i luftvejene og fordøjelseskanalen forårsaget af følgende bakterier følsomme for enrofloxacin.

Kyllinger

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

Kalkuner

Mycoplasma gallisepticum,
Mycoplasma synoviae,
Pasteurella multocida,
Escherichia coli

Kaniner

Behandling af infektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli*.

Enrofloxacin bør anvendes når klinisk erfaring, hvor muligt støttet af følsomhedstest på den aktuelle organisme, tyder på at enrofloxacin er den bedste aktive substans.

5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes forebyggende.

Må ikke anvendes når det vides at resistens / krydsresistens overfor (fluoro)quinoloner kan opstå.

Anvendes ikke i tilfælde af kendt overfølsomhed overfor den aktive substans, andre fluoroquinoloner eller et af hjælpestofferne.

6. BIVIRKNINGER

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

7. DYREARTER

Kylling, kalkun og kanin

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

Kyllinger og kalkuner

10 mg enrofloxacin/kg legemsvægt daglig i 3-5 på hinanden følgende dage.

Behandling i 3-5 dage; 5 dage i tilfælde af blandingsinfektioner og kronisk progressive tilfælde. Hvis der ikke ses bedring i symptomer indenfor 2-3 dage, bør alternativ antimikrobiel behandling baseret på følsomhedstest overvejes.

Via drikkevand. Vær altid sikker på at hele den givne dosis er indtaget. Det medicinerede drikkevand skal opblandes lige inden administration til dyrene. Drikkevandet skal tilsættes medicin i hele behandlingsperioden og ingen anden vand tilgang må være mulig. Bestem legemsvægten på fuglene så præcist som muligt for at undgå underdosering.

Brug kun friske opblandinger, blandet dagligt før behandling. Pumpesystemer bør regelmæssigt tjekkes for at sikre korrekt medicinering. Tøm vandsystemet og fyld det med medicineret vand før opstart af behandling.

Formel til beregning af den daglige mængde (ml) "*Produkt navn*" (*færdiggøres nationalt*):

Totalt antal fugle x gennemsnitlig legemsvægt i kg x 0,1 = total volumen (ml) pr dag.

"*Produkt navn*" (*færdiggøres nationalt*) kan kommes direkte i hovedtanken eller tilføres via en vanddoserings pumpe.

Kaniner

10 mg/kg legemsvægt daglig i 5 på hinanden følgende dage.

Formel til beregning af den daglige mængde (ml) "*Produkt navn*" (*færdiggøres nationalt*):

Total antal kaniner x gennemsnitlig legemsvægt i kg x 0,1 = total volumen (ml) pr dag

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For kyllinger og kalkuner, venligst se afsnittet Dosering for hver dyreart.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kylling: Slagtning: 3 døgn

Kalkun: Slagtning: 3 døgn

Kanin: Slagtning: 15 døgn

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes inden for 14 dage forud for æglægningsperiodens begyndelse.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på flasken efter EXP.

Holdbarhed efter første åbning af den indre emballage: 12 uger

Dato for åbning bør skrives på etiketten.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Officielle og lokale antibiotika politikker bør tages i betragtning før anvendelse af produktet.

Fluoroquinoloner bør reserveres til behandling af tilfælde der har reageret dårligt eller forventes at reagere dårligt på andre antibiotika.

Siden enrofloxacin blev godkendt til brug hos fjerkræ, har der været en udtalt reduktion i følsomheden hos E.coli overfor fluoroquinoloner og forekomst af resistente organismer. Resistens er også rapporteret i Mycoplasma synoviae indenfor EU.

Hvis mulig, bør behandling med fluoroquinoloner udelukkende baseres på følsomhedstest.

Hvis brugen af produktet afviger fra det som er beskrevet i produktresuméet kan det øge forekomsten af bakterier resistente overfor fluoroquinoloner og kan muligvis nedsætte effekten af behandling med andre fluoroquinoloner som følge af potentiel krydsresistens.

Brug af fluoroquinoloner under vækstfasen kan potentielt være forbundet med en beskadigelse af ledbrusk. Dette kan ses i tilfælde med markant og vedvarende stigning i indtagelse af drikkevand, og dermed aktivt stof, f.eks. som følge af høje temperaturer i omgivelserne.

Ingen bivirkninger blev observeret hos kyllinger og kalkuner behandlet med doser på henholdsvis 10 og 6 gange terapeutisk dosis.

Manglende effekt er set ved laboratorieforsøg når fluoroquinoloner kombineres med bakteriehæmmende antimikrobielle midler som macrolider, tetracykliner eller fenicoler. Samtidig indtag af stoffer indeholdende aluminium eller magnesium kan påvirke absorptionen af enrofloxacin.

Bruger advarsler:

Personer med kendt overfølsomhed overfor fluoroquinoloner, bør undgå kontakt med dette produkt.

Undgå kontakt med hud og øjne.

Spildes produktet på huden eller kommer i øjnene vaskes straks med vand.

Vask hænder og udsat hud efter brug.

Spis, drik eller ryg ikke under håndteringen af produktet

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

Ikke anvendte veterinære lægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGGSEDLEN

Færdiggøres nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Flasker af 100, 500, 1000 og 5000 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Bilag IV

Betingelse for markedsføringstilladelse

De kompetente nationale myndigheder skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelse:

- Indehaverne af markedsføringstilladelse skal begrunde doseringen for kaniner under hensyntagen til den nuværende MIC-fordeling for målpatogenerne og den forskellige farmakokinetik ved administration af enrofloxacin via drikkevandet til grupper af kaniner på feltbetingelser for at sikre en bæredygtig og effektiv behandling.
- Der skal tilvejebringes undersøgelser af nedbrydningen af restkoncentrationer ved ethvert nyt forslag til dosering. En kortere eller lavere dosering end den nuværende dosering på 10 mg/kg i fem dage skal underbygges af nye kliniske data.

Resultaterne af disse undersøgelser skal indsendes til de kompetente myndigheder til vurdering senest 18 måneder efter Kommissionens afgørelse vedrørende denne indbringelsesprocedure.