

## **Anhang I**

**Liste der Namen, Darreichungsformen, Stärke des Tierarzneimittels, Tierart, Wartezeit, Zulassungsinhaber in den Mitgliedstaaten.**

<b>Mitgliedsland EU/EEA</b>	<b>Zulassungsinhaber</b>	<b>Name</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Zieltierart</b>	<b>Wartezeit</b>
Belgien	BAYER SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) BELGIEN	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	3 Tage Nicht bei Hühnern anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Bulgarien	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DEUTSCHLAND	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	Hühner: 3 Tage Puten: 3 Tage
Zypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DEUTSCHLAND	Baytril oral solution 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Broiler, Zuchthühner und Puten	3 Tage
Dänemark	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DEUTSCHLAND	Baytril Vet. Oral opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Geflügel, nicht eierlegend	3 Tage
Frankreich	Bayer Sante 220 Avenue De La Recherche 59120 Loos FRANKREICH	Baytril 10 % Solution Buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	4 Tage Nicht bei Geflügel anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Deutschland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen DEUTSCHLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	Huhn: 3 Tage Nicht bei Legehennen anwenden  Puten: 3 Tage Nicht bei Puten- Legehennen anwenden

<b>Mitgliedsland EU/EEA</b>	<b>Zulassungsinhaber</b>	<b>Name</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Zieltierart</b>	<b>Wartezeit</b>
Griechenland	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DEUTSCHLAND	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner (Broiler, Hühnchen) und Puten	3 Tage Nicht bei Hennen anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Ungarn	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50. 1123 Budapest UNGARN	Baytril 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	3 Tage Nicht bei Legehennen anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Irland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 IRLAND	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	Während der Behandlung darf Geflügel nicht für den menschlichen Verzehr geschlachtet werden. Hühner dürfen bis zu drei Tage nach der letzten Behandlung nicht für den menschlichen Verzehr geschlachtet werden. Puten dürfen bis zu drei Tage nach der letzten Behandlung nicht für den menschlichen Verzehr geschlachtet werden.
Italien	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIEN	Baytril 10% OL Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner (ausgenomme n Legehennen), Puten und Kaninchen	Hühner und Puten: 3 Tage Kaninchen: 15 Tage Nicht bei Eierlegenden Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

<b>Mitgliedsland EU/EEA</b>	<b>Zulassungsinhaber</b>	<b>Name</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Zieltierart</b>	<b>Wartezeit</b>
Italien	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIEN	Baytril 10% Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner (ausgenomme n Legehennen) und Puten	3 Tage Nicht bei Eierlegenden Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Niederlande	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht NIEDERLANDE	Baytril 10% Orale Oplossing voor kippen kalkoenen	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	Hühner: 3 Tage Puten: 4 Tage
Portugal	BAYER PORTUGAL, SA Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide PORTUGAL	BAYTRIL 10% SOLUÇÃO ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Geflügel (Hühner, Puten)	Hühner: 7 Tage Puten: 10 Tage Nicht bei Eierlegenden Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Rumänien	BAYER HEALTH CARE AG 51368 Leverkusen DEUTSCHLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	Hühner, Puten: 3 Tage Nicht bei Geflügel anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Slowenien	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana SLOWENIEN	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Hühner und Puten	Hühner: 3 Tage Puten: 3 Tage
Schweden	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DEUTSCHLAND	Baytril® vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Geflügel	3 Tage Nicht bei Geflügel anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

<b>Mitgliedsland EU/EEA</b>	<b>Zulassungsinhaber</b>	<b>Name</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Zieltierart</b>	<b>Wartezeit</b>
Vereinigtes Königreich	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA VEREINIGTES KÖNIGREICH	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Geflügel (insbesondere Broiler, Broilerzucht und Legezuchthüh nchen) und Puten	Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.  Hühner: 8 Tage Nicht bei Geflügel anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.  Puten: 8 Tage

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

# Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Baytril 10 % Lösung zum Eingeben und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

## 1. Einleitung

Baytril 10 % Lösung zum Eingeben und zugehörige Bezeichnungen enthalten 100 mg Enrofloxacin pro ml Lösung zum Eingeben zur Anwendung über das Trinkwasser. Baytril 10 % Lösung zum Eingeben und zugehörige Bezeichnungen sind Tierarzneimittel, die für die Zieltierarten Huhn, Pute und Kaninchen zur Behandlung von Infektionen der Atemwege und des Verdauungstrakts zugelassen sind, die nachweislich durch Enrofloxacin-empfindliche Bakterien hervorgerufen wurden.

Am 15. Oktober 2010 schickte das Vereinigte Königreich dem CVMP/der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine Mitteilung über eine Befassung gemäß Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG, in der geänderten Fassung, für Baytril 10 % Lösung zum Eingeben und zugehörige Bezeichnungen. Das Vereinigte Königreich leitete die Angelegenheit aufgrund von voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der EU-Länder, die zu Abweichungen in den Produktinformationen für Baytril 10 % Lösung zum Eingeben und zugehörige Bezeichnungen führten, weiter.

Die wichtigsten nicht einheitlichen Bereiche in den vorhandenen Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels beziehen sich auf:

- Zieltierarten;
- Anwendungsgebiete;
- Dosierung;
- Wartezeit;
- Sicherheitshinweise für den Anwender;
- Dauer der Haltbarkeit.

## 2. Diskussion der verfügbaren Daten

### 2.1. Zieltierarten, Anwendungsgebiete und Dosierung

#### Hühner und Puten

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bestätigten, dass in keinem Mitgliedstaat eine Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels in Bezug auf die Anwendung bei Hühnern oder Puten zurückgezogen, verweigert, widerrufen oder ausgesetzt wurde.

Es sind nicht alle Anwendungsgebiete in den Produktinformationen aller Mitgliedstaaten enthalten. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, kamen überein, aufgrund von mangelnden unterstützenden Daten bzw. weil die Anwendungsgebiete nicht mit der verantwortungsbewussten Anwendung von Fluorchinolonen im Einklang stehen, folgende Anwendungsgebiete aus den Produktinformationen zu streichen: *Salmonella*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella*, *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Es wurden zufriedenstellende Daten zur Unterstützung der Anwendung von Enrofloxacin in der vorgeschlagenen harmonisierten Dosis zur Behandlung von *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* und *Mycoplasma synoviae* bei Hühnern sowie *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Pasteurella multocida* bei Puten vorgelegt.

Obwohl in den meisten Mitgliedstaaten eine Dosis von 10 mg/kg für Hühner und Puten angegeben war, variierte die Dosis in einigen Mitgliedstaaten von 2,5 mg/kg bis 10 mg/kg Körpergewicht über eine Behandlungsdauer von 3 bis 10 Tagen. Auf der Grundlage der vorgelegten Daten ist allerdings eine Bestimmung der optimalen Dosis für die Behandlung von *Escherichia coli* bei Hühnern oder Puten nicht möglich. Was Hühner betrifft, sind die vorgelegten EU-Studien ungefähr 25 Jahre alt, umfassen nur experimentelle Infektionen und wurden zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die minimale Hemmkonzentration (MHK) von *E. coli* bedeutend niedriger als heute war. In Studien, in denen sich die Dosis in mg/kg errechnen ließ, zeigte sich, dass, obwohl eine Dosis von ungefähr 10 mg/kg Körpergewicht als Metaphylaxe wirksam war, für die Behandlung von *E. coli* eine höhere Dosis wirksamer war. Die Ergebnisse der vorgelegten Zusatzstudien zu Puten untermauerten im Allgemeinen die vorgeschlagene Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht. Da zur Behandlung von *E. coli* bei diesen Tierarten von geringerer wirtschaftlicher Bedeutung begrenzte Daten verfügbar sind und die Extrapolation aus den zu Hühnern vorgelegten Daten vorgenommen wurde, bleiben allerdings einige Bedenken bestehen. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten eine grundlegende PK/PD-Analyse zu Enrofloxacin/*E. coli* vor, die aber die Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht nicht eindeutig unterstützte und den Schluss nahe legte, dass eine höhere Dosis vorzuziehen wäre.

Es liegen weder für eine Bestimmung der optimalen Behandlungsdosis noch für den Vorschlag einer alternativen Dosis für Geflügel ausreichend Daten vor, und es sind neue Studien erforderlich. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in Anbetracht der Tatsache, dass *E. coli*-Bakterien von Geflügel gegenüber Erstlinien-Antibiotika oft resistent sind, Fluorchinolone in der Behandlung von septikämischer Kolibazillose und chronischen Atemwegserkrankungen bei diesen Tierarten als tiermedizinisch äußerst bedeutende Antibiotika anerkannt sind, und es wichtig ist, diese Indikation in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels aufrechtzuerhalten. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung des Kontexts dieser Befassung nach Artikel 34 zur Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, schlug der CVMP sowohl für Hühner als auch für Puten eine Anpassung an die höchste Enrofloxacin-Dosis von 10 mg/kg über 3-5 Tage vor, die auch in der Mehrzahl der Mitgliedstaaten zugelassen ist. Damit erkennt der CVMP an, dass in Bezug auf *E. coli* eine wirksame Behandlung verfügbar bleiben muss, wobei jedoch zu einem späteren Zeitpunkt neue Daten generiert werden müssen, um das Dosisregime für alle, oral an Geflügel zu verabreichende Enrofloxacin-Präparate zu optimieren.

### Kaninchen

Kaninchen sind als Zieltierart nur in den Produktinformationen für Italien enthalten. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bestätigten, dass in keinem Mitgliedstaat eine Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels in Bezug auf die Anwendung bei Kaninchen zurückgezogen, verweigert, widerrufen oder ausgesetzt wurde.

In Bezug auf die Indikationen für *P. multocida* und *E. coli* legten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Challenge-Studien und minimale Felddaten aus Studien vor, die vor 20 Jahren durchgeführt worden waren. Die Challenge-Studien legten den Schluss nahe, dass eine Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht wirksamer als die vorgeschlagene Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht sein würde, insbesondere bei der Behandlung von akuten Fällen. Darüber hinaus kam der CVMP aufgrund der Sorge, dass eine Unterdosierung die Entwicklung einer Antibiotika-Resistenz fördern könnte, überein, für diese Tierart eine Erhöhung der Dosis auf 10 mg/kg Körpergewicht über 5 Tage zu akzeptieren, um diese Tierart von geringerer wirtschaftlicher Bedeutung in den Produktinformationen beizubehalten. Dies steht zudem im Einklang mit der Dosis, die für diese Tierart/Indikation in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels anderer vergleichbarer, in der EU zugelassener Tierarzneimittel angegeben ist.

Es wurde allerdings anerkannt, dass die Daten zur Stützung des gesteigerten Dosisregimes nicht aussagekräftig sind und daher sollte eine Auflage für die Genehmigung für das Inverkehrbringen



aufgelegt werden, mit der neue Daten zur Untermauerung des Dosisregimes für diese Tierart verlangt werden.

Da nur MHK und minimale Felddaten im Zusammenhang mit einer Mischinfektion für die Indikation *Bordetella* vorgelegt wurden, sollte diese Indikation nicht in die Produktinformationen miteinbezogen werden.

#### Sicherheit der Zieltierarten

Die im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Tierarzneimittels stehenden Risiken wurden für Hühner und Puten durch zwei umfassende und neue Referenzen verdeutlicht. Dosen bis zu 100 mg/kg Körpergewicht über 5 Tage oder von 30 mg/kg Körpergewicht über 3 Wochen werden von Masthähnchen klinisch gut vertragen. Bei Dosen von  $\geq 50$  mg/kg Körpergewicht/Tag, die über 5 Tage verabreicht wurden, konnte bei Masthähnchen eine schädliche Wirkung auf die Gelenkknorpel histologisch nachgewiesen werden, während Läsionen an den Beinen von Hühnern und Puten nur bei Dosen von  $> 100$  mg/kg, die über  $\geq 5$  Tage verabreicht wurden, klinisch sichtbar waren. In den Referenzen kam man zu dem Schluss, dass die Verabreichung der vorgeschlagenen Dosis für die vorgeschlagene Anwendungsdauer sicher war.

Baytril 10 % Lösung zum Eingeben war in einer Dosis von 100 ppm (ungefähr 10 mg/kg), die über 6 Tage verabreicht und nach einem Zeitraum von 3 Tagen wiederholt wurde, für die Anwendung bei 30 Tage alten Kaninchen, Kaninchenweibchen während und 15 Tage nach der Paarungszeit sowie bei laktierenden Kaninchenweibchen nachweislich sicher. Darüber hinaus lieferten die Challenge-Studien Beweise darüber, dass eine über 5 Tage verabreichte Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht von Kaninchen toleriert wird.

Regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte aus den letzten 10 Jahren lieferten keine Hinweise auf eine Chondrotoxizität bei Hühnern, Puten oder Kaninchen.

#### Antibiotikaresistenz

Der CVMP äußerte Bedenken im Hinblick auf Referenzen, in denen das Auftreten von resistenten *M. synoviae*-Stämmen sowohl unter experimentellen Bedingungen (Le Carrou et al<sup>1</sup>, 2006) als auch in kommerziell gehaltenem Geflügel in den Niederlanden (Landman<sup>2</sup>, 2008) hervorgehoben wird. Allerdings ist eine Evidenz für eine weitverbreitete Resistenz in der Europäischen Union oder eine mangelnde Wirksamkeit der Dosis bei der Behandlung von Mycoplasmosen schwer zu finden.

Gemäß den Referenzen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, werden für *E. coli* aus Hühnern und Puten niedrige Resistenzraten gemeldet. Laut dem EFSA/ECDC-Bericht<sup>3</sup> (2012) wird allerdings die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin in *E.-coli*-Indikator-Isolaten aus Hühnern mit einer Rate von 47 % als mäßig bis hoch beschrieben, obwohl die Resistenzrate in diesem Bericht auf epidemiologischen Grenzwerten für nicht-pathogene Stämme basiert. In einer kürzlich erschienenen wissenschaftlichen Veröffentlichung von de Jong et al<sup>4</sup>(2012) werden Daten aus dem Europäischen Überwachungssystem für Antibiotikaempfindlichkeit bei Tieren (European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals, EASSA) aufgeführt, die aus EU-Ländern gesammelt wurden. Die klinische Resistenz von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin betrug bei Hühnern im Zeitraum 1999-2000 1,9 %, erhöhte sich innerhalb des Zeitraums 2002-2003 und erreichte im Zeitraum 2005-2006 5,9 %. In der wissenschaftlichen Veröffentlichung werden die

---

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

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

<sup>3</sup> Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit und Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten; Kurzbericht der Europäischen Union über die Antibiotikaresistenz in Zoonose- und Indikatorbakterien aus Menschen, Tieren und Lebensmitteln im Jahr 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2598. Online verfügbar auf [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

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

hohen Werte während des Zeitraums 2005-2006 auf das hohe Resistenzniveau in Spanien (24 %) zurückgeführt, das im Zeitraum 1999-2000 nicht berücksichtigt worden war. In dieser wissenschaftlichen Veröffentlichung wurde die klinische Resistenz im Vergleich zum Breakpoint von  $\geq 4$  mg/l für Ciprofloxacin des Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) bewertet. Die Raten verminderter Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin betragen auf der Grundlage eines epidemiologischen Grenzwerts von 0,06 mg/l 19,3 % im Zeitraum 1999-2000 und 33,5 % im Zeitraum 2005-2006.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen führten eine grundlegende PK/PD-Analyse in Bezug auf *E. coli* durch, bei der aber einer antimutativen Dosierungsstrategie oder der Möglichkeit einer Selektion resistenter Organismen in Lebensmitteln, die für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung sind (*Campylobacter*, *Salmonella*), keine Beachtung geschenkt wurde.

Es bleiben einige Bedenken hinsichtlich der Dosisregime für alle Tierarten und der Frage bestehen, ob sie in Bezug auf die Minimierung des Risikos für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen optimal sind.

### Umweltrisikobewertung

Die Umweltrisiken wurden zuvor für eine über 10 aufeinander folgende Tage an Masthühnern verabreichte Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht bewertet. Berechnungen an Masthühnern ergeben die höchste Umweltexposition ( $PEC_{\text{Boden}} 887 \mu\text{g/kg}$ ). Unter der Voraussetzung, dass diese  $PEC_{\text{Boden}}$  nicht überschritten wird, wird sich die Umweltexposition gegenüber Enrofloxacin nicht erhöhen und das Tierarzneimittel erwartungsgemäß kein Risiko für die Umwelt darstellen. Die Umweltexposition durch die Anwendung des Tierarzneimittels bei Hühnern ( $PEC_{\text{Boden}} 887 \mu\text{g/kg}$ ) ist höher als die Exposition durch die Behandlung von Kaninchen mit der neu vorgeschlagenen Dosis von 10 mg/kg über 5 Tage ( $PEC_{\text{Boden}} 361 \mu\text{g/kg}$ ). Da es sich beim Kaninchen um eine Tierart von geringerer wirtschaftlicher Bedeutung handelt, ist in diesem Fall die Anwendung des Tierarzneimittels bei Kaninchen durch die Bewertung für Masthähnchen abgedeckt und die Risikobewertung kann in Phase I abgeschlossen werden.

## **2.2. Wartezeiten**

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen haben keine ausreichenden Rückstandsdepletionsdaten vorgelegt, um eine wissenschaftlich bestimmte Wartezeit für Puten oder Kaninchen festlegen zu können. Die Daten, die zum Aufzeigen der Rückstandsdepletionsrate bei Kaninchen vorgelegt wurden, entsprachen zudem nicht den derzeitigen Standards. Sie wurden jedoch zum Zwecke dieses Verfahrens als angemessen für die Festlegung einer 3-tägigen Wartezeit für Fleisch bei Hühnern erachtet. Diese Studie wurde unter Verwendung von zwei Hühnerrassen, einer schnell und einer langsamer wachsenden, durchgeführt, die insgesamt das Spektrum der für die Lebensmittelgewinnung in Europa eingesetzten Hühner abdecken. Der erste Zeitpunkt, an dem bei den langsamer wachsenden Vögeln alle Rückstände unter den jeweils entsprechenden Rückstandshöchstmengen lagen, war am 3. Tag nach der letzten Behandlung, ein Tag später als bei den schneller wachsenden Vögeln. Diese Untersuchung wurde auch zur Anwendung für die Festlegung einer 3-tägigen Wartezeit für Puten durch Extrapolation der zu den Hühnern erhobenen Daten als geeignet betrachtet. Daher kann eine 3-tägige Wartezeit für Fleisch bei Hühnern und Puten für die harmonisierten Produktinformationen angenommen werden. Dies steht mit der Wartezeit im Einklang, die in der Mehrzahl der Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel seit vielen Jahren zugelassen ist, gültig ist.

Es sind nicht genügend Daten verfügbar, um eine wissenschaftlich hergeleitete Wartezeit bei Kaninchen festzulegen, jedoch zeigen die begrenzten verfügbaren Daten, dass der erste Zeitpunkt, an dem alle Rückstände unter der vom CVMP festgelegten Rückstandshöchstmenge lagen, am 2. Tag nach der letzten Behandlung war. Weil die verfügbaren Daten nicht beweiskräftig waren und

der CVMP zudem übereinkam, dass die Dosis für diese Tierart erhöht werden sollte, wird als pragmatischer Ansatz empfohlen, die derzeitige 15-tägige Wartezeit beizubehalten, da dies angesichts der rapiden Depletion, die sich bei Geflügel und Kaninchen zeigte, die Verbrauchersicherheit gewährleistet.

Enrofloxacin hat keine Rückstandshöchstmenge für Eier und deshalb dürfen Vögel, die Eier für den menschlichen Verzehr legen, nicht mit Baytril 10 % Lösung zum Eingeben und dessen zugehörigen Bezeichnungen behandelt werden.

### **2.3. Bewertung des Risikos für den Anwender**

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten eine Bewertung des Risikos für den Anwender vor, die, obwohl sie der geltenden Leitlinie zur Sicherheit für Anwender von Tierarzneimitteln (EMA/CVMP/543/03-Rev.1)<sup>5</sup> nicht vollkommen entspricht, die mit diesem Tierarzneimittel assoziierten Hauptrisiken abdeckt und zur Festlegung der Sicherheitshinweise für den Anwender, die in den Produktinformationen angegeben werden sollen, angewendet werden kann. Die mit der Anwendung des Tierarzneimittels assoziierten Gefahren betreffen Entwicklungsreaktionen, die sich bei den vermuteten niedrigen Expositionsniveaus nicht zeigen werden.

### **2.4. Dauer der Haltbarkeit**

Das Tierarzneimittel zeigt während einer Aufbewahrungszeit von 48 Monaten eine gute physikalische und chemische Stabilität, und die Daten untermauern die vorgeschlagene Dauer der Haltbarkeit von 48 Monaten ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

Das Datenpaket untermauert eine Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch von 12 Wochen und eine Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch und nach Verdünnung von 24 Stunden.

## **3. Nutzen-Risiko-Bewertung**

Für das Tierarzneimittel wurde eine Wirksamkeit in der Behandlung von *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* und *Mycoplasma synoviae* bei Hühnern und von *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Pasteurella multocida* bei Puten nachgewiesen.

Ungeachtet einiger noch bestehender Bedenken, dass das Dosisregime möglicherweise nicht optimal für die Behandlung von *E. coli* ist und hinsichtlich der Begrenzung des Risikos für die Entwicklung einer Antibiotikaresistenz, ist anerkannt, dass Enrofloxacin äußerst bedeutend in der Behandlung der Kolibazillose bei Geflügel ist. Deshalb und unter Berücksichtigung des Gegenstands dieser Befassung nach Artikel 34 kann die Indikation in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels beibehalten werden.

Im Hinblick auf die Indikationen für *P. multocida* und *E. coli* bei Kaninchen war man sich einig, dass mit einer Erhöhung der Dosis das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Tierart von geringerer wirtschaftlicher Bedeutung weiterhin positiv bleiben würde. Allerdings sollte für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine Auflage auferlegt werden, mit der neue Daten zur Untermauerung des Dosisregimes für diese Tierart verlangt werden.

Dieses Tierarzneimittel wird von den Zieltierarten gut vertragen und weist ein geringes Risiko für den Anwender und die Umwelt auf, wenn es gemäß den in der Zusammenfassung der Merkmale des

<sup>5</sup> Leitlinie des CVMP zur Anwendersicherheit von Tierarzneimitteln (EMA/CVMP/543/03-Rev.1) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/03/WC500077971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500077971.pdf)

Tierarzneimittels angeführten harmonisierten Warnhinweisen angewendet wird. Es wurden ausreichende Wartezeiten zur Gewährleistung der Verbrauchersicherheit festgelegt.

Die vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels enthält die Warnhinweise gemäß dem Diskussionspapier 2006 des CVMP<sup>6</sup> bezüglich der besonnenen Anwendung von Fluorchinolonen bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen. Diese Warnhinweise sollen durch eine Begrenzung der Anwendung des Tierarzneimittels die potenziellen Auswirkungen einer Antibiotikaresistenz auf die Gesundheit von Mensch und Tier minimieren.

Der CVMP empfahl weitere Änderungen der Warnhinweise in Bezug auf die Resistenz in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Ein Warnhinweis in Bezug auf die potenziellen Auswirkungen einer Überdosierung von Fluorchinolonen auf den Knorpel in der Wachstumsphase ist in Abschnitt 4.10 der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels enthalten (Überdosierung). Sicherheitshinweise für den Anwender sind in den Produktinformationen mit einbezogen.

Das Tierarzneimittel wurde angemessen formuliert und das harmonisierte Datum der Haltbarkeit ist angebracht, um die Aufrechterhaltung der Qualität während der Anwendung sicherstellen zu können.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird für dieses Tierarzneimittel, vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an den Produktinformationen (siehe Anhang III) und der Auflage für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen (siehe Anhang IV), insgesamt als positiv erachtet.

## **Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- der CVMP berücksichtigte, dass der Gegenstand der Befassung die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen war;
- der CVMP überprüfte die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurden, und berücksichtigte alle vorgelegten Daten –

empfohl der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Baytril 10 % Lösung zum Eingeben und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind.

Die Auflage für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen ist in Anhang IV beschrieben.

---

<sup>6</sup> Diskussionspapier des CVMP bezüglich der Anwendung von Fluorchinolonen bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen – Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der SPC in Bezug auf die Leitlinie für die umsichtige Verwendung (EMA/CVMP/416168/2006) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005173.pdf)

## **Anhang III**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Kennzeichnung und Packungsbeilage**

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

“Produktname” (national zu vervollständigen)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml von “Produktname” (national zu vervollständigen) enthält:

### Wirkstoff:

Enrofloxacin                    100 mg

### Sonstige Bestandteile:

Benzylalkohol                14 mg

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser.  
Klare gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Zieltierart(en)

Hühner, Puten und Kaninchen

### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege und des Verdauungstraktes verursacht durch die folgenden Enrofloxacin-empfindlichen Erreger:

#### Hühner

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

#### Puten

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

#### Kaninchen

Zur Behandlung von Infektionskrankheiten hervorgerufen durch *Pasteurella multocida* und zur Behandlung von bakterieller Enteritis hervorgerufen durch *E. coli*.

Enrofloxacin sollte eingesetzt werden, wenn es aufgrund der vorliegenden klinischen Erfahrung, die wenn möglich durch eine Sensitivitätsprüfung des verursachenden Erregers unterstützt werden sollte, als Mittel der Wahl angezeigt ist.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Nicht zur Prophylaxe verwenden.

Nicht bei bekannter Resistenz / Kreuzresistenz gegenüber anderen (Fluor)chinolonen anwenden.

Nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen (Fluor)chinolonen oder einem der sonstigen Bestandteile anwenden.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart**

Keine bekannt.

#### **4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren**

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen und örtlichen Antibiotika-Richtlinien zu beachten.

Fluorchinolone sollten der Behandlung klinischer Erkrankungen vorbehalten bleiben, die auf andere Klassen von Antibiotika unzureichend angesprochen haben bzw. bei denen mit einem unzureichenden Ansprechen zu rechnen ist.

Seit der ersten Zulassung von Enrofloxacin zur Anwendung beim Geflügel gibt es eine weit verbreitete Reduktion der Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen und ein Aufkommen von resistenten Organismen. Das Auftreten von Resistenzen in der EU wurde auch bei *Mycoplasma synoviae* berichtet.

Wenn möglich, sollte die Anwendung von Fluorchinolonen nur auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung erfolgen.

Eine von den Anweisungen der Fach- und Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Präparates kann die Prävalenz von Fluorchinolon-resistenten Bakterien fördern und aufgrund möglicher Kreuzresistenzen die Wirksamkeit einer Behandlung mit anderen Fluorchinolonen vermindern.

##### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender**

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolone sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Den Kontakt mit Haut und Augen vermeiden.

Bei Haut- oder Augenkontakt sofort mit Wasser spülen.

Nach der Anwendung Hände und Haut, die mit dem Präparat in Kontakt gekommen sind, waschen.

Während der Anwendung nicht essen, trinken oder rauchen.

#### **4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)**

Keine bekannt.

#### **4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

Nicht bei Legehennen anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.



#### 4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

*In vitro* wurde bei Kombination von Fluorchinolonen mit bakteriostatischen Wirkstoffen wie Makroliden, Tetracyklinen oder Phenicolen ein antagonistischer Effekt nachgewiesen. Die gleichzeitige Gabe von magnesium- oder aluminiumhaltigen Substanzen kann die Resorption von Enrofloxacin vermindern.

#### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung

##### Hühner und Puten

10 mg/Enrofloxacin pro kg Körpergewicht pro Tag, an 3-5 aufeinander folgenden Tagen.

Behandlung an 3-5 aufeinander folgenden Tagen; bei Mischinfektionen und chronischen Verlaufsformen an 5 aufeinander folgenden Tagen. Bei Ausbleiben der klinischen Besserung innerhalb von 2-3 Tagen sollte eine Umstellung der Antibiotikatherapie auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung in Erwägung gezogen werden.

Zum Eingeben über das Trinkwasser. Es ist darauf zu achten, dass die gesamte angebotene Dosis jeweils vollständig aufgenommen wird. Das medikierte Trinkwasser sollte täglich unmittelbar vor der Bereitstellung frisch zubereitet werden. Das Trinkwasser muss über die gesamte Behandlungsdauer mediziert werden, und es sollte keine andere Wasserquelle zur Verfügung stehen. Das Körpergewicht der Tiere muss so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Nur täglich unmittelbar vor dem Beginn der Behandlung frisch hergestellte Vorlösungen verwenden. Dosierautomaten sollten ständig überprüft werden, um die korrekte Einmischung sicherzustellen. Vor der Behandlung ist das Tränkesystem zu entleeren und mit dem medikierten Wasser zu befüllen.

Der Tagesbedarf (ml) "*Produktname*" (*national zu vervollständigen*) ist für den Behandlungszeitraum wie folgt zu berechnen:

Anzahl Tiere x Durchschnittliches Körpergewicht in kg x 0,1 = Gesamtmenge (ml) pro Tag.

"*Produktname*" (*national zu vervollständigen*) kann direkt in den Wassertank gegeben oder über ein Tränke-Dosierpumpensystem zugemischt werden.

##### Kaninchen

10 mg/kg Körpergewicht pro Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen.

Tagesbedarf (ml) "*Produktname*" (*national zu vervollständigen*) ist für den Behandlungszeitraum ist wie folgt zu berechnen:

Anzahl Kaninchen x Durchschnittliches Körpergewicht in kg x 0,1 = Gesamtmenge (ml) pro Tag.

#### 4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei einer 6- bzw. 10-fachen Überdosierung wurden bei Puten und Hühnern keine klinischen Nebenwirkungen beobachtet.

In der Wachstumsphase kann die Anwendung von Fluorchinolonen bei einer längeren, erheblich erhöhten Trinkwasseraufnahme und infolgedessen erhöhten Wirkstoffaufnahme, z. B. bedingt durch hohe Umgebungstemperaturen, potentiell zu einer Schädigung des Gelenkknorpels führen.

#### 4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe:           Huhn:           3 Tage

Pute: 3 Tage  
Kaninchen: 15 Tage

Nicht bei Geflügel anwenden, dessen Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.  
Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolone und Chinoxalin-Antibiotika, Fluorchinolone.  
ATCvet-Code: QJ01MA90

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkungsweise

Zwei Enzyme, DNA-Gyrase und die Topoisomerase IV, die essentiell für die Replikation und Transkription der DNA sind, wurden als molekulare Zielstrukturen der Fluorchinolone identifiziert. Beide Enzyme steuern den räumlichen Zustand der DNA durch Auftrennung und erneute Verknüpfung der DNA-Stränge. Initial wird ein Bruch der DNA-Helix induziert. Danach wird ein räumlich entferntes Segment der DNA durch die Bruchstelle geführt und die Stränge werden wieder miteinander verbunden.

Die Blockierung der Zielstruktur wird hierbei durch nicht-kovalente Bindung von Fluorchinolon-Molekülen in einem intermediären Zustand des Reaktionsablaufs erzielt, in dem die DNA gespalten ist und beide Stränge kovalent an die Enzyme gebunden sind.

Die Replikationsgabeln und die Translationskomplexe können nicht über solche Enzym-DNA-Fluorchinolon-Komplexe hinweg laufen. Die daraus resultierende Hemmung der DNA- und mRNA-Synthese bewirkt die schnelle und konzentrationsabhängige Abtötung der pathogenen Bakterien.

Das antibakterielle Spektrum

Enrofloxacin wirkt gegen zahlreiche Gram-negative und Gram-positive Bakterien sowie *Mycoplasma* spp.

Die Empfindlichkeit in vitro konnte gegenüber folgenden Stämmen gezeigt werden: (1) Gram-negative Spezies wie *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* und *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* und (2) *Mycoplasma gallisepticum* und *Mycoplasma synoviae*. (Vgl. Abschnitt 4.5)

Resistenztypen und –mechanismen

Fluorchinolon-Resistenzen lassen sich in fünf grundlegende Typen einteilen: 1. Punktmutationen innerhalb der Gene, die die DNA-Gyrase und/oder die Topoisomerase IV kodieren und so zu Veränderungen des jeweiligen Enzyms führen, 2. Veränderungen in der Wirkstoffpermeabilität bei Gram-negativen Bakterien, 3. Effluxmechanismen, 4. Plasmid-vermittelte Resistenz, 5. Gyrase-Schutzproteine. Alle Mechanismen führen zu einer reduzierten Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber Fluorchinolonen. Kreuzresistenzen innerhalb der Klasse der Fluorchinolone sind häufig.

### 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Enrofloxacin wird nach der Verabreichung an Geflügel über das Trinkwasser schnell und sehr gut mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 90% absorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von 2 mg/L werden innerhalb von 1,5 Stunden nach Verabreichung eines einzelnen Bolus bei einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht und einer systemischen Gesamtverfügbarkeit von 14,4 mg/h/L erreicht. Die Gesamtkörperclearance von Enrofloxacin beträgt 10,3 mL/min/kg. Bei der Dauermedikation über das Trinkwasser werden Steady State-Konzentrationen von 0,5 mg (Pute) und 0,8 mg (Huhn) Enrofloxacin pro Liter erreicht. Das hohe mittlere Verteilungsvolumen (5 L/kg) weist auf eine gute Gewebepenetration von Enrofloxacin hin.

Die Konzentrationen in Zielgeweben wie Lunge, Leber, Niere, Darm und Muskulatur übersteigen die Plasmakonzentrationen in hohem Maße. Im Geflügel wird Enrofloxacin geringfügig zu seinem aktiven Metaboliten Ciprofloxacin metabolisiert (ca. 5%). Enrofloxacin hat eine Eliminationshalbwertszeit von 6 Stunden. Die Proteinbindung im Geflügel beträgt ca. 25%.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile**

Benzylalkohol  
Kaliumhydroxid  
gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Dauer der Haltbarkeit des Tierarzneimittels im ungeöffneten Behältnis: 4 Jahre  
Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 12 Wochen  
Dauer der Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung: 24 Stunden

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

100 ml, 500 ml und 1000 ml-Flasche aus HDPE mit einem Polyethylen-Adapter und einem Schraubverschluss aus Polypropylen.

5000 ml Kanister aus (HDPE) mit einem Aluminium/HDPE Dichtring und einem Schraubverschluss aus Polypropylen.

Die Behältnisse werden mit einem skalierten Messbecher aus Polypropylen geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

## **7. ZULASSUNGSINHABER**

*National zu vervollständigen*

{Name und Adresse}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*National zu vervollständigen*

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*National zu vervollständigen*  
{MM/YYYY}

**10. STAND DER INFORMATION**

*National zu vervollständigen*  
{MM/YYYY}

**VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG**

*National zu vervollständigen*

**ANHANG III**  
**KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. KENNZEICHNUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel (100 ml Flasche)

### 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

“Produktname” (national zu vervollständigen)

### 2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 ml “Produktname” (national zu vervollständigen) enthält:

**Wirkstoff:**

Enrofloxacin                      100 mg

**Sonstige Bestandteile:**

Benzylalkohol                      14 mg

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser.  
Klare gelbliche Lösung.

### 4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

100 ml

### 5. ZIELTIERART(EN)

Hühner, Puten und Kaninchen.

### 6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

### 7. ART DER ANWENDUNG

Zum Eingeben über das Trinkwasser. Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

### 8. WARTEZEIT

Wartezeit:

Essbare Gewebe:                      Huhn: 3 Tage

Pute: 3 Tage  
Kaninchen: 15 Tage

Nicht bei Geflügel anwenden, dessen Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.  
Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.

## 9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:**

- Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolone sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.
- Den Kontakt mit Haut und Augen vermeiden.
- Bei Augen- oder Hautkontakt sofort mit Wasser spülen.
- Nach der Anwendung Hände und Haut, die mit dem Präparat in Kontakt gekommen sind, waschen.
- Während der Anwendung nicht essen, trinken oder rauchen.

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

## 10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

Nach erstmaligen Anbrechen innerhalb von 12 Wochen aufbrauchen.

Nicht aufgebrauchte Reste des Präparates sind zu verwerfen.

Mediziertes Wasser täglich frisch zubereiten. Nicht aufgebrauchte Reste des medikierten Wassers sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

Das Datum der ersten Entnahme ist auf dem Etikett einzutragen.

## 11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

## 12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

## 13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

## 14. KINDERWARNHINWEIS "AUSSER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.



**15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS**

*National zu vervollständigen*

{Name und Adresse}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

**16. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*National zu vervollständigen*

**17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS**

Ch.-B. {Nummer}

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flasche oder Kanister

### 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

“Produktname” (national zu vervollständigen)

### 2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 ml “Produktname” (national zu vervollständigen) enthält:

**Wirkstoff:**

Enrofloxacin                      100 mg

**Sonstige Bestandteile:**

Benzylalkohol                      14 mg

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser.  
Klare gelbliche Lösung.

### 4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

100 ml  
500 ml  
1,000 ml  
5,000 ml

### 5. ZIELTIERART(EN)

Hühner, Puten und Kaninchen

### 6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

### 7. ART DER ANWENDUNG

Zum Eingeben über das Trinkwasser. Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

## 8. WARTEZEIT

Wartezeit:

Essbare Gewebe:           Huhn: 3 Tage  
                                  Pute: 3 Tage  
                                  Kaninchen: 15 Tage

Nicht bei Geflügel anwenden, dessen Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.  
Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.

## 9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:**

- Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolone sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.
- Den Kontakt mit Haut und Augen vermeiden.
- Bei Augen- oder Hautkontakt sofort mit Wasser spülen.
- Nach der Anwendung Hände und Haut, die mit dem Präparat in Kontakt gekommen sind waschen.
- Während der Anwendung nicht essen, trinken oder rauchen.

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

## 10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

Nach dem Anbrechen innerhalb von 12 Wochen aufbrauchen.

Nicht aufgebrauchte Reste des Präparates sind zu verwerfen.

Medikiertes Wasser täglich frisch zubereiten. Nicht aufgebrauchte Reste des medikierten Wassers sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

Das Datum der ersten Entnahme ist auf dem Etikett einzutragen.

## 11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

## 12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

## 13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

## 14. KINDERWARNHINWEIS "AUSSER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

**15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS**

*National zu vervollständigen*

{Name und Adresse}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

**16. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*National zu vervollständigen*

**17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS**

Ch.-B. {Nummer}

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION

“Produktname”

*national zu vervollständigen*

### 1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

*national zu vervollständigen*

<Zulassungsinhaber <und Hersteller>>:

<Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:>

### 2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

“Produktname” (*national zu vervollständigen*)

### 3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 ml “Produktname” (*national zu vervollständigen*) enthält:

#### **Wirkstoff:**

Enrofloxacin                      100 mg

#### **Sonstige Bestandteile:**

Benzylalkohol                    14 mg

### 4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege und des Verdauungstraktes verursacht durch die folgenden Enrofloxacin-empfindlichen Erreger:

#### **Hühner**

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

#### **Puten**

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

#### **Kaninchen**

Zur Behandlung von Infektionskrankheiten hervorgerufen durch *Pasteurella multocida* und zur Behandlung von bakterieller Enteritis hervorgerufen durch *E. coli*.

Enrofloxacin sollte eingesetzt werden, wenn es aufgrund der vorliegenden klinischen Erfahrung, die wenn möglich durch eine Sensitivitätsprüfung des verursachenden Erregers unterstützt werden sollte, als Mittel der Wahl angezeigt ist.

## 5. GEGENANZEIGEN

Nicht zur Prophylaxe verwenden.

Nicht bei bekannter Resistenz / Kreuzresistenz gegenüber anderen (Fluor)chinolonen anwenden.

Nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen (Fluor)chinolonen oder einem der sonstigen Bestandteile anwenden.

## 6. NEBENWIRKUNGEN

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

## 7. ZIELTIERART(EN)

Hühner, Puten und Kaninchen

## 8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

### Hühner und Puten

10 mg/Enrofloxacin pro kg Körpergewicht pro Tag, an 3-5 aufeinander folgenden Tagen.

Behandlung an 3-5 aufeinander folgenden Tagen; bei Mischinfektionen und chronischen Verlaufsformen an 5 aufeinander folgenden Tagen. Bei Ausbleiben der klinischen Besserung innerhalb von 2-3 Tagen sollte eine Umstellung der Antibiotikatherapie auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung in Erwägung gezogen werden.

Zum Eingeben über das Trinkwasser. Es ist darauf zu achten, dass die gesamte angebotene Dosis jeweils vollständig aufgenommen wird. Das medikierte Trinkwasser sollte täglich unmittelbar vor der Bereitstellung frisch zubereitet werden. Das Trinkwasser muss über die gesamte Behandlungsdauer mediziert werden, und es sollte keine andere Wasserquelle zur Verfügung stehen. Das Körpergewicht der Tiere muss so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Nur täglich unmittelbar vor dem Beginn der Behandlung frisch hergestellte Vorlösungen verwenden. Dosierautomaten sollten ständig überprüft werden, um die korrekte Einmischung sicherzustellen. Vor der Behandlung ist das Tränkesystem zu entleeren und mit dem medikierten Wasser zu befüllen.

Der Tagesbedarf (ml) "*Produktname*" (*national zu vervollständigen*) ist für den Behandlungszeitraum wie folgt zu berechnen:

Anzahl Tiere x Durchschnittliches Körpergewicht in kg x 0,1 = Gesamtmenge (ml) pro Tag.

"*Produktname*" (*national zu vervollständigen*) kann direkt in den Wassertank gegeben oder über ein Tränke-Dosierpumpensystem zugemischt werden.

### Kaninchen

10 mg/kg Körpergewicht pro Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Der Tagesbedarf (ml) "Produktname" (national zu vervollständigen) ist für den Behandlungszeitraum ist wie folgt zu berechnen:

Anzahl Kaninchen x Durchschnittliches Körpergewicht in kg x 0,1 = Gesamtmenge (ml)  
"Produktname" (national zu vervollständigen) pro Tag.

## 9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Für Puten und Hühner siehe Abschnitt 8.

## 10. WARTEZEIT

Essbare Gewebe:	Huhn:	3 Tage
	Pute:	3 Tage
	Kaninchen:	15 Tage

Nicht bei Geflügel anwenden, dessen Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.  
Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.

## 11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Tierarzneimittel nach Ablauf des auf der Verpackung abgegebenen Verfalldatums nicht mehr anwenden.

Haltbarkeit nach der ersten Entnahme: 12 Wochen.

Das Datum der ersten Entnahme ist auf dem Etikett des Behältnisses einzutragen.

## 12. BESONDERE WARNHINWEISE

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen und örtlichen Antibiotika - Richtlinien zu beachten.

Fluorchinolone sollten der Behandlung klinischer Erkrankungen vorbehalten bleiben, die auf andere Klassen von Antibiotika unzureichend angesprochen haben bzw. bei denen mit einem unzureichenden Ansprechen zu rechnen ist.

Seit der ersten Zulassung von Enrofloxacin zur Anwendung beim Geflügel gibt es eine weit verbreitete Reduktion der Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen und ein Aufkommen von resistenten Organismen. Das Auftreten von Resistenzen in der EU wurde auch bei *Mycoplasma synoviae* berichtet.

Wenn möglich, sollte die Anwendung von Fluorchinolonen nur auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung erfolgen.

Eine von den Anweisungen der Fach- und Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Präparates kann die Prävalenz von Fluorchinolon-resistenten Bakterien fördern und aufgrund möglicher Kreuzresistenzen die Wirksamkeit einer Behandlung mit anderen Fluorchinolonen vermindern.

In der Wachstumsphase kann die Anwendung von Fluorchinolonen bei einer längeren, erheblich erhöhten Trinkwasseraufnahme und infolgedessen erhöhten Wirkstoffaufnahme, z. B. bedingt durch hohe Umgebungstemperaturen, potentiell zu einer Schädigung des Gelenkknorpels führen.

Bei einer 6- bzw. 10-fachen Überdosierung wurden bei Puten und Hühnern keine klinischen Nebenwirkungen beobachtet.

*In vitro* wurde bei Kombination von Fluorchinolonen mit bakteriostatischen Wirkstoffen wie Makroliden, Tetracyklinen oder Phenicolen ein antagonistischer Effekt nachgewiesen.



Die gleichzeitige Gabe von magnesium- oder aluminiumhaltigen Substanzen kann die Resorption von Enrofloxacin vermindern.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:**

- Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolone sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.
- Den Kontakt mit Haut und Augen vermeiden.
- Bei Augen- oder Hautkontakt sofort mit Wasser spülen.
- Nach der Anwendung Hände und Haut, die mit dem Präparat in Kontakt gekommen sind waschen.
- Während der Anwendung nicht essen, trinken oder rauchen.

**13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH**

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

**14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE**

*national zu vervollständigen*

**15. WEITERE ANGABEN**

Flaschen mit 100 ml, 500 ml und 1000 ml oder Kanister mit 5000 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **Anhang IV**

### **Auflage für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Die zuständigen nationalen Behörden stellen sicher, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen folgende Auflage erfüllen:

- Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen müssen unter Berücksichtigung der derzeitigen MHK-Verteilung für die Zielerreger und der durch die Verabreichung von Enrofloxacin über das Trinkwasser an Kaninchengruppen unter Feldbedingungen bedingten Variabilität der Pharmakokinetik das Dosisregime für Kaninchen untermauern, um eine nachhaltig wirksame Behandlung sicherzustellen.
- Rückstandsdepletionsstudien müssen für jedes neu vorgeschlagene Dosisregime vorgelegt werden. Ein kürzeres oder niedrigeres Dosisregime als das derzeitige von 10 mg/kg über 5 Tage muss durch neue klinische Daten belegt werden.

Die Ergebnisse dieser Studien müssen den zuständigen Behörden zur Bewertung bis spätestens 18 Monate nach der Entscheidung der Kommission zu diesem Befassungsverfahren übermittelt werden.