

## **Liite I**

**Eläinlääkevalmisteen nimet, lääke muodot, vahvuudet,  
kohde-eläinlajit, varoaika, myyntiluvan haltija EU:ssa**

Jäsenvaltio EU/EEA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde-eläinlajit	Varoaika
Belgia	BAYER SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) BELGIA	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville kanoille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.
Bulgaria	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen SAKSA	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	Kanat: 3 vuorokautta Kalkkunat: 3 vuorokautta
Kypros	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen SAKSA	Baytril oral solution 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Broilerikanat, kasvatuskanat ja kalkkunat	3 vuorokautta
Tanska	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen SAKSA	Baytril Vet. Oral opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Siipikarja, ei muniville linnuille	3 vuorokautta
Ranska	Bayer Sante 220 Avenue De La Recherche 59120 Loos RANSKA	Baytril 10 % Solution Buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	4 vuorokautta Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi
Saksa	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen SAKSA	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	Kanat: 3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville kanoille  Kalkkunat: 3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville kalkkunoille

Jäsenvaltio EU/EEA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde-eläinlajit	Varoaika
Kreikka	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen SAKSA	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat (broileri, kananpojat) ja kalkkunat	3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville kanoille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.
Unkari	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50. 1123 Budapest UNKARI	Baytril 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi
Irlanti	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 IRLANTI	Bayer 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	Lintuja ei saa teurastaa elintarvikkeeksi hoidon aikana. Kanoja ei saa teurastaa elintarvikkeeksi ennen kuin hoidosta on kulunut 3 vuorokautta. Kalkkunoita ei saa teurastaa elintarvikkeeksi ennen kuin hoidosta on kulunut 3 vuorokautta.
Italia	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIA	Baytril 10% OL Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat (poislukien munivat kanat) kalkkunat ja kanit	Kanat ja kalkkunat: 3 vuorokautta Kani: 15 vuorokautta Ei saa käyttää muniville eläimille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.
Italia	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIA	Baytril 10% Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat (poislukien munivat kanat) ja kalkkunat	3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville eläimille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Jäsenvaltio EU/EEA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde-eläinlajit	Varoaika
Hollanti	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht HOLLANTI	Baytril 10% Orale Oplossing voor kippen kalkoenen	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	Kanat: 3 vuorokautta Kalkkunat: 4 vuorokautta
Portugali	BAYER PORTUGAL, SA Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide PORTUGALI	BAYTRIL 10% SOLUÇÃO ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Siipikarja (kanat, kalkkunat)	Kanat: 7 vuorokautta Kalkkunat: 10 vuorokautta Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.
Romania	BAYER HEALTH CARE AG 51368 Leverkusen SAKSA	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	Kanat, kalkkunat: 3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi
Slovenia	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana SLOVENIA	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Kanat ja kalkkunat	Kanat: 3 vuorokautta Kalkkunat: 3 vuorokautta
Ruotsi	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen SAKSA	Baytril® vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Siipikarja	3 vuorokautta Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi

<b>Jäsenvaltio EU/EEA</b>	<b>Myyntiluvan haltija</b>	<b>Nimi</b>	<b>INN</b>	<b>Vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>	<b>Kohde-eläinlajit</b>	<b>Varo aika</b>
Iso-Britannia	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Iso-Britannia	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oraaliliuos	Siipikarja (erityisesti broileri- ja kasvatuskanat sekä munantuotantoon kasvatettavat kananpojat) ja kalkkunat	Ei saa käyttää munantuotantoon siirtyville linnuille kaksi viikkoa ennen munintaa.  Kanat: 8 vuorokautta Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.  Kalkkunat: 8 vuorokautta

## **Liite II**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet  
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja  
pakkausselosteen muuttamiselle**

# Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Baytril 10 % -oraaliliuos ja sen muita kaupunimiä (katso liite I)

## 1. Johdanto

Baytril 10 % -oraaliliuos ja sen muut kaupunimet sisältävät 100 mg enrofloksasiinia yhdessä millilitrassa oraaliliuosta. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi juomavedessä. Baytril 10 % -oraaliliuos ja sen muut kaupunimet ovat eläinlääkevalmisteita, jotka on hyväksytty käytettäväksi kanojen, kalkkunoiden ja kanien hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan infektoihin, joiden aiheuttajiksi on määritetty enrofloksasiinille herkät bakteerit.

Yhdistynyt kuningaskunta lähetti 15. lokakuuta 2010 Euroopan lääkeviraston eläinlääkekomitealle muutetun direktiivin 2001/82/EY mukaisesti ilmoituksen, joka koski Baytril 10 % -oraaliliuosta ja sen muita kaupunimiä. Yhdistynyt kuningaskunta käynnisti menettelyn, koska EU-valtioissa tehtyjen erilaisten kansallisten päätösten seurauksena Baytril 10 % -oraaliliuoksen ja sen muiden kaupunimien valmistetiedoissa oli eriävyyksiä.

Valmisteyhteenvetojen pääasialliset eriävyydet koskevat seuraavia seikkoja:

- kohde-eläinlajit
- käyttöaiheet
- annostus
- varoaika
- käyttöturvallisuusvaroitukset
- kesto aika.

## 2. Saatavilla olevien tietojen käsittely

### 2.1. Kohde-eläinlajit, käyttöaiheet ja annostus

#### Kanat ja kalkkunat

Myyntiluvan haltijat vahvistivat, ettei valmisteeseen myyntilupaa kanojen tai kalkkunoiden hoitoon ole peruutettu tai evätty väliaikaisesti tai kokonaan missään jäsenvaltiossa.

Kaikki käyttöaiheet eivät sisällyneet valmistetietoihin kaikissa jäsenvaltioissa. Koska jäljempänä lueteltuja käyttöaiheita tukevia tietoja oli vain vähän ja/tai koska käyttöaiheet eivät olleet yhdenmukaisia fluorokinolonien vastuullista käyttöä koskevien ohjeiden kanssa, myyntiluvan haltijat päättivät poistaa valmistetiedoista nämä käyttöaiheet: *Salmonella*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* ja *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Komitealle on toimitettu hyväksyttäviä tietoja, jotka tukevat enrofloksasiinin käyttöä ehdotetulla yhtenäistetyllä annoksella seuraavien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitamisessa: *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* ja *Mycoplasma synoviae* (kanat); *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ja *Pasteurella multocida* (kalkkunat).

Vaikka useimmissa jäsenvaltioissa kanojen ja kalkkunoiden hoitoon tarkoitettu annos oli 10 mg/kg, se kuitenkin vaihteli 2,5 mg:n ja 10 mg:n välillä painokiloa kohti, ja hoidon kesto oli 3–10 päivää. Toimitettujen tietojen perusteella ei kuitenkaan voitu määrittää ihanteellista annosta kanoilla tai

kalkkunoilla ilmenevien *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttamien infektioiden hoitoon. Kanojen osalta toimitetut EU-tutkimukset ovat noin 25 vuotta vanhoja. Ne sisältävät ainoastaan kokeellisia infektioita, ja niiden toteuttamisajankohtana *E. coli* -bakteerin pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus eli MIC-arvo oli huomattavasti pienempi kuin nykyään. Tutkimuksissa, joissa annos voitiin laskea milligrammaa painokiloa kohti -periaatteella, 10 mg:n annos painokiloa kohti oli tehokas ryhmälle annettavana lääkityksenä, joskin vaikutti siltä, että suurempi annos oli tehokkaampi *E. coli* hoidossa. Muiden toimitettujen, kalkkunoita käsittelevien tutkimusten tulokset pääasiassa tukivat ehdotettua annosta, joka oli 10 mg painokiloa kohti. Koska tällä toissijaisella eläinlajilla ilmenevien *E. coli* -infektioiden hoidosta on saatavilla rajallisesti tietoa ja koska ekstrapolointi tehdään kanoja koskevien tietojen perusteella, tiettyjä huolenaiheita ei ole pystytty poistamaan. Myyntiluvan haltijat toimittivat enrofloksasiinista ja *E. coli* -bakteerista tehdyn farmakokineettisen/farmakodynaamisen perusanalyysin, mutta se tuki epäselvästi 10 mg:n annosta painokiloa kohti ja viittasi myös siihen, että suurempi annos saattaa olla suotuisampi.

Tietoja ei ole tarpeeksi, jotta voitaisiin määrittää optimaalinen annos tai ehdottaa vaihtoehtoisia annosta siipikarjalle, joten on tehtävä uusia tutkimuksia. On kuitenkin otettava huomioon, että koska siipikarjan osalta *E. coli* -bakteerit ovat usein vastustuskykyisiä ensisijaisille mikrobilääkkeille, fluorokinoloneja pidetään eläinlääketieteessä erittäin tärkeinä mikrobilääkkeinä kolibakteerien aiheuttaman septikemian ja kroonisten hengitystiesairauksien hoidossa tämän eläinlajin osalta, minkä vuoksi kyseisen käyttöaiheen säilyttäminen valmisteyhteenvedossa on tärkeää. Näin ollen – ja koska tämän 34 artiklan mukaisen lausunnon tavoitteena on valmisteyhteenvedojen yhtenäistäminen – eläinlääkekomitea ehdotti, että kanojen ja kalkkunoiden hoidossa enrofloksasiinin annostukseksi yhtenäistetään 10 mg painokiloa kohti 3–5 päivän ajan. Tämä on myös useimmissa jäsenvaltioissa hyväksytty annos. Siten eläinlääkekomitea hyväksyy, että *E. coli* -bakteerin aiheuttaman infektion hoitoon on oltava saatavilla tehokas lääkehoito, mutta että tulevaisuudessa on tuotettava uutta tietoa kaikkien siipikarjalle suun kautta annettavien enrofloksasiinivalmisteiden annostuksen optimoimiseksi.

### Kanit

Kanit lisättiin valmistetietoihin kohde-eläinlajeiksi ainoastaan Italiassa. Myyntiluvan haltijat vahvistivat, ettei valmisteen käyttöä kaniin hoidossa koskevaa myyntilupaa ole peruutettu tai evätty väliaikaisesti tai kokonaan missään jäsenvaltiossa.

*P. multocida* ja *E. coli* koskevien käyttöaiheiden osalta myyntiluvan haltijat toimittivat altistumistutkimuksia sekä hyvin vähän tietoja yli 20 vuotta sitten tehdyistä kenttätutkimuksista. Altistumistutkimukset viittasivat siihen, että 10 mg:n annos painokiloa kohti on tehokkaampi kuin ehdotettu 5 mg painokiloa kohti etenkin äkillisten sairaustapausten hoidossa. Koska aliannostelu saattaa lisätä myös mikrobilääkeresistenssin kehittymistä, eläinlääkekomitea päätti hyväksyä annoksen suurentamisen 10 mg:aan painokiloa kohti viiden päivän ajan tälle eläinlajille, jotta kyseinen toissijainen eläinlaji voidaan säilyttää valmistetiedoissa. Tämä on yhdenmukaista myös muiden EU:ssa hyväksytyjen valmisteiden valmisteyhteenvedoissa ilmoitettujen, tätä eläinlajia/käyttöaihetta koskevien annosten kanssa.

Komitea kuitenkin myönsi, että suurempaa annosta tukevat tiedot ovat heikkoja ja että myyntilupiin on lisättävä sen vuoksi ehto, jonka mukaan tätä eläinlajia koskevan annostuksen perustelemiseksi tarvitaan uutta tietoa.

Koska *Bordetella*-käyttöaiheesta on toimitettu vain MIC-arvo ja hyvin vähän tietoa sekainfektiota käsittelevästä kenttätutkimuksesta, tätä käyttöaihetta ei tule sisällyttää valmistetietoihin.



### Kohde-eläinlajien turvallisuus

Tämän valmisteen käyttöön liittyviä, kanoihin ja kalkkunoihin kohdistuvia riskejä on havainnollistettu kahdella kattavalla ja hiljattain valmistuneella tutkimuksella. Broilerit sietivät hyvin vielä annoksia, jotka olivat suuruudeltaan jopa 100 mg painokiloa kohti viiden päivän ajan tai 30 mg painokiloa kohti kolmen viikon ajan. Annoksista, joiden suuruus oli  $\geq 50$  mg painokiloa kohti ja joita annettiin viiden päivän ajan, on histologista näyttöä broilereiden nivelrustokudokselle haitallisesta vaikutuksesta, mutta kanoilla ja kalkkunoilla ilmeni kliinisesti havaittavia jalkojen leesioita vasta, kun annos oli  $> 100$  mg painokiloa kohti  $\geq 5$  päivän ajan annettuna. Näiden tutkimusten päätelmien mukaan ehdotettu annos oli turvallinen hoidon ehdotetun keston ajan.

Baytril 10 % -oraaliliuoksen 100 miljoonasosan (noin 10 mg/kg) suuruisen annoksen, jota annettiin kuuden päivän ajan ja joka toistettiin kolmen päivän tauon jälkeen, osoitettiin olevan turvallinen 30 päivän ikäisillä kaneilla, naaraskaneilla parittelun aikana ja 15 päivää sen jälkeen sekä imettävillä naaraskaneilla. Lisäksi altistumistutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että 10 mg:n annos painokiloa kohti viiden päivän ajan on kaneilla siedetty annos.

Säännöllisissä turvallisuuskatsauksissa ei ole 10 vuoden ajalta näyttöä kanojen, kalkkunoiden tai kanien rustokudokseen kohdistuvasta myrkyllisyydestä.

### Mikrobilääkeresistenssi

Eläinlääkekomitea toi esiin huolenaiheita siitä, että muutamissa tutkimuksissa oli esitetty vastustuskykyisiä *M. synoviae* -kantoja kehittyvän sekä kokeellisissa olosuhteissa (Le Carrou ja muut<sup>1</sup>, 2006) että kaupallisessa tuotannossa käytettävissä siipikarjaparvissa Alankomaissa (Landman<sup>2</sup>, 2008). On kuitenkin vaikea löytää näyttöä laajalle levinneestä vastustuskyvystä Euroopan unionissa tai annoksen tehon puutteesta mykoplasmoosin hoidossa.

Myyntiluvan haltijoiden toimittamien tietojen mukaan kanoilla ja kalkkunoilla ilmenee vain vähän mikrobilääkeresistenssiä *E. coli* -bakteerin osalta. EFSA:n/ECDC:n yhteisen, bakteerien mikrobilääkeresistenssiä käsittelevän seurantaraportin<sup>3</sup> (2012) mukaan *E. coli* -indikaattoribakteerin vastustuskykyä siprofloksasiinille kuvataan kanoilta eristettyjen *E. coli* -isolaattien perusteella kohtalaiseksi tai suureksi (47 prosenttia), joskin tässä raportissa vastustuskykyä koskeva luku perustuu ei-patogeenisten kantojen epidemiologisiin raja-arvoihin. De Jongin ja muiden<sup>4</sup> (2012) hiljattain julkaisemassa artikkelissa viitataan European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals (EASSA) -tutkimukseen, jossa EU:n jäsenvaltioista on kerätty tietoa eläimille infektioita aiheuttavien bakteereiden mikrobilääkeherkkyydestä. Kanoilla *E. coli* -bakteerin kliininen resistenssi siprofloksasiinille vuosina 1999–2000 oli 1,9 prosenttia, ja vuosien 2002–2003 aikana se lisääntyi siten, että vuosina 2005–2006 se oli 5,9 prosenttia. Artikkelin mukaan vuosien 2005–2006 suuret luvut johtuivat siitä, että Espanjassa resistenssiä esiintyi paljon (24 prosenttia), mitä ei ollut huomioitu vuosien 1999–2000 luvuissa. Tässä artikkelissa kliinistä resistenssiä arvioitiin Clinical Laboratory and Standards Institutin (CLSI:n) siprofloksasiinia koskevan raja-arvon ( $\geq 4$  mg/l) perusteella. *E. coli* siprofloksasiinherkkyyden väheneminen perustui epidemiologiseen raja-arvoon, joka on 0,06 mg litrassa, ja tämä arvo oli 19,3 prosenttia vuosina 1999–2000 ja 33,5 prosenttia vuosina 2005–2006.

<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> Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen ja Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskus: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2598. Saatavana verkossa osoitteessa [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.

Myyntiluvan haltijat ovat toteuttaneet *E. coli* -bakteeria koskevan farmakokineettisen/farmakodynaamisen perusanalyysin, mutta siinä ei ole otettu huomioon mutanttikantoja suosimatonta annostusstrategiaa tai mahdollisuutta valita vastustuskykyisiä elintarvikkeiden välityksellä siirtyviä organismeja (*Campylobacter*, *Salmonella*), jotka ovat kansanterveyden kannalta merkittäviä.

Tietyt annostusta koskevat huolenaiheet ovat edelleen ratkaisematta kaikkien eläinlajien osalta, eikä myöskään tiedetä, ovatko annokset mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskin minimoimisen kannalta optimaalisia.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvat riskit on arvioitu aiemmin broilerikanoille annetulla annoksella, joka oli 10 mg painokiloa kohti 10 peräkkäisen päivän ajan. Broilerikanoilla tehtyjen laskelmien tuloksena saatu ympäristön suurin altistus oli ( $PEC_{soil}$  887  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Jos tämä  $PEC_{soil}$ -arvo ei ylity, ympäristön altistuminen enrofloksasiinille ei lisäännä, eikä valmisteen odoteta aiheuttavan riskiä ympäristölle. Valmisteen käytöstä kanoilla aiheutuva ympäristön altistus ( $PEC_{soil}$  887  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) on suurempi kuin kanien hoidosta uudella ehdotetulla annoksella – 10 mg painokiloa kohti viiden päivän ajan – aiheutuva altistus ( $PEC_{soil}$  361  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Koska kani on toissijainen eläinlaji, broilereilla tehty arviointi kattaa tässä tilanteessa valmisteen käytön kaneilla, ja riskinarviointi voidaan päättää vaiheeseen I.

## **2.2. Varoajat**

Myyntiluvan haltijat eivät ole toimittaneet riittäviä tietoja jäämien poistumisesta, jotta kalkkunoita tai kaneja koskeva varoaika olisi voitu määrittää tieteellisesti. Toimitetut tiedot osoittavat, että jäämien poistumisnopeus kanoilla ei vastannut nykyisiä vaatimuksia, mutta tietojen katsottiin olevan tämän menettelyn tarkoituksia varten riittäviä, ja kananlihan osalta varoajaksi asetettiin kolme päivää. Tämä tutkimus toteutettiin kahta kanarotua käyttäen: toinen oli nopeasti kasvava ja toinen hitaammin kasvava, ja yhdessä ne kattavat kaikki elintarvikkeina käytettävät kanat Euroopassa. Ensimmäinen aikapiste, jolloin kaikki hitaasti kasvavien kanojen jäämät olivat pienempiä kuin niitä koskevat jäämien enimmäismäärät, oli kolme päivää hoidon päättymisen jälkeen, eli yhden päivän myöhemmin kuin nopeasti kasvavilla kanoilla. Myös tätä tutkimusta pidettiin asianmukaisena kalkkunoita koskevan kolmen päivän varoajan määrittämiseksi ekstrapoloimalla se kanoja koskevista tiedoista. Näin ollen yhtenäistettyihin valmistetietoihin voidaan hyväksyä kolmen päivän varoaika sekä kananlihan että kalkkunanlihan osalta. Tämä on yhdenmukainen sen varoajan kanssa, joka on ollut voimassa niissä jäsenvaltioissa, joissa valmistella on ollut myyntilupa jo monen vuoden ajan.

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa tieteellisesti perustellun varoajan määrittämiseksi kaneille, mutta saatavilla olevat rajalliset tiedot osoittavat, että ensimmäinen aikapiste, jolloin kaikki jäämät olivat eläinlääkekomitean asettamia jäämien enimmäismääriä (MRL-arvoja) pienemmät, oli kaksi päivää hoidon loppumisen jälkeen. Koska saatavilla olevien tietojen perusteella ei voitu tehdä päätelmiä ja koska eläinlääkekomitea lisäksi sopi, että tämän eläinlajin annosta on suurennettava, käytännön syistä nykyinen 15 päivän varoaika ehdotetaan säilytettävän, sillä sen avulla varmistetaan kuluttajien turvallisuus ottaen huomioon, että jäämien on osoitettu poistuvan nopeasti siipikarjalta ja kaneilta.

Enrofloksasiinille ei ole asetettu enimmäismääriä kananmunissa oleville jäämille, joten munia elintarvikkeiksi tuottavia kanoja ei saa hoitaa Baytril 10 % -oraaliliuoksella ja sen muilla kauppanimillä.

### 2.3. Käyttöriskiarviointi

Myyntiluvan haltijat ovat toimittaneet käyttöriskiarvioinnin, joka – vaikka se ei ole täysin eläinlääkkeiden käyttäjäturvallisuutta koskevien nykyisten ohjeiden (EMA/CVMP/543/03-Rev.1)<sup>5</sup> mukainen – kattaa tähän valmisteeseen liittyvät keskeiset riskit. Näin ollen sen perusteella voidaan määrittää käyttöturvallisuutta koskevat varoitukset valmistetietoihin. Valmisteen käyttöön liittyvät vaarat ovat kehityksellisiä reaktioita, joita ei ilmaannu, jos vahingossa tapahtuva altistus on niin vähäistä kuin on oletettu.

### 2.4. Kesto aika

Valmisteen fysikaalinen ja kemiallinen stabiilitetti säilyy hyvänä 48 kuukauden mittaisen varastoinnin ajan, ja tiedot tukevat ehdotettua 48 kuukauden kestoajaksi ilman erityisiä säilytysolosuhteita.

Toimitetut tiedot tukevat käytönaikaiseksi kestoajaksi 12:ta viikkoa ja käytönaikaiseksi laimentamisen jälkeiseksi kestoajaksi 24:ää tuntia.

## 3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Valmisteen on osoitettu olevan tehokas seuraavien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoidossa: *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* ja *Mycoplasma synoviae* (kanat); *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ja *Pasteurella multocida* (kalkkunat).

Vaikka jäljelle jäi joitakin huolenaiheita siitä, ettei annostus ehkä ole optimaalinen *E. coli* aiheuttamien infektioiden hoidossa, ja sen osalta mitä tulee mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskin rajoittamiseen, on korostettava, että enrofloksasiini on erittäin tärkeä siipikarjan kolibasilloosin hoidossa. Näin ollen – ottaen huomioon tämän 34 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn kohde – käyttöaihe voidaan säilyttää yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa.

Kanien *P. multocida*- ja *E. coli* -infektioita koskevien käyttöaiheiden osalta päätettiin, että kun annosta suurennetaan, tämän toissijaisen eläinlajin hyöty-riskisuhde pysyy suotuisana, mutta myyntilupiin on lisättävä ehto siitä, että on tuotettava uutta tietoa tätä eläinlajia koskevan annostuksen vahvistamiseksi.

Kohde-eläinlajit sietävät valmistetta hyvin, ja siitä käyttäjille ja ympäristölle aiheutuva riski on pieni, kun sitä käytetään valmisteyhteenvedossa olevia yhdenmukaistettuja varoituksia noudattaen. Kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi on asetettu hyväksyttävät varoajat.

Ehdotettu valmisteyhteenvedo sisältää fluorokinolonien harkittua käyttöä elintarvikkeita tuottavien eläinten hoidossa koskevat varoitukset, jotka ovat eläinlääkekomitean vuonna 2006 laatiman keskusteluasiakirjan<sup>6</sup> mukaiset. Rajoittamalla valmisteen käyttöä näillä varoituksilla pyritään pitämään mikrobilääkeresistenssin mahdollinen vaikutus ihmisten ja eläinten terveyteen mahdollisimman pienenä.

Eläinlääkekomitea on ehdottanut uusia lisäyksiä resistenssiä koskeviin varoituksiin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 (käyttöön liittyvät erityiset varotoimet). Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.10 (yliannostus) lisätään varoitus fluorokinolonien yliannostuksesta johtuvista

<sup>5</sup> Eläinlääkekomitean ohjeet eläinlääkkeiden käyttäjäturvallisuudesta (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)

<sup>6</sup> Eläinlääkekomitean keskusteluasiakirja fluorokinolonien käytöstä elintarvikkeita tuottavien eläinten hoidossa – Valmisteyhteenvedossa esitetyt, käyttöä koskevat varotoimet harkittua käyttöä koskevien ohjeiden perusteella (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)

mahdollisista vaikutuksista rustokudokseen kasvuvaiheen aikana. Valmistetietoihin lisätään myös käyttöturvallisuutta koskevia varoituksia.

Tämän eläinlääkkeen koostumus on asianmukainen, ja sen yhtenäistetty kestoaika on tarkoituksenmukainen varmistaman, että valmisteen laatu säilyy käytön aikana.

Tämän valmisteen hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan kokonaisuudessaan suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset (katso liite III) ja että myyntilupia koskevaa ehtoa noudatetaan (katso liite IV).

## **Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle**

Ottaen huomioon, että

- eläinlääkekomitea katsoi lausuntomenettelyn kohteena olevan valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamisen
- eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijan ehdottaman valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteen sekä muut toimitetut tiedot kokonaisuudessaan

eläinlääkekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Baytril 10 % -oraaliliuosta ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.

Myyntilupien ehto on esitetty liitteessä IV.

## **Liite III**

### **Valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste**

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

“Valmisteen nimi” (täytetään kansallisesti)

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitra “Valmisteen nimi” (täytetään kansallisesti) sisältää:

### Vaikuttava aine:

Enrofloksasiini 100 mg;

### Apuaine:

Bentsyylialkoholi 14 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liuos juomaveteen sekoitettavaksi.  
Kirkas, kellertävä liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlajit

Kana, kalkkuna ja kani.

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Seuraavien enrofloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien hengitystie- ja ruuansulatuskanavainfektioiden hoitoon:

#### Kanat

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

#### Kalkkunat

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

#### Kanit

*Pasteurella multocida* -bakteerin aiheuttamien infektiosairauksien ja *E. coli* -bakteerin aiheuttaman suolistotulehduksen hoitoon.

Enrofloksasiinia tulee käyttää kliinisen kokemuksen sekä herkkyysmäärittelyn perusteella.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää ennaltaehkäisevästi.

Ei saa käyttää tapauksissa, kun resistenssin / ristiresistenssin (fluoro)kinoloneille tiedetään olevan olemassa.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, muille (fluoro)kinoloneille tai apuaineille.

### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

#### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Viranomais- sekä alueelliset mikrobilääkeohjeistot on huomioitava valmistetta käytettäessä.

Fluorokinolonien käyttö on rajattava niiden kliinisten tilojen hoitoon, joissa muiden bakteerilääkkeiden vaste on huono tai vaste on oletettavasti huono.

Koska enrofloxasiini oli alunperin tarkoitettu siipikarjan hoitoon, *E. coli* -bakteerin herkkyys fluorokinoloneille on yleisesti vähentynyt ja vastustuskykyisiä organismeja on kehittynyt. EU:ssa on raportoitu vastustuskyvyn kehittyneen myös *Mycoplasma synoviae* -bakteerille.

Aina kun mahdollista, fluorokinoloneja on käytettävä vain herkkyysmäärittäytksen perusteella.

Valmisteen käyttö valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poiketen voi lisätä fluorokinoloneille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja vähentää hoidon tehoa muilla fluorokinoloneilla mahdollisen ristiresistenssin takia.

#### Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä (fluoro)kinoloneille tulee välttää kosketusta tämän valmisteen kanssa.

Vältä valmisteen joutumista iholle ja silmiin.

Huuhko roiskeet iholta ja silmistä välittömästi vedellä.

Pese kädet ja altistunut iho käytön jälkeen.

Älä syö, juo tai tupakoi valmistetta käytettäessä.

### 4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ei tunneta.

### 4.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää munantuotantoon siirtyville linnuille kaksi viikkoa ennen munintaa.

### 4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antagonismi osoitettiin *in vitro*, kun fluorokinoloneja käytettiin yhdessä bakteriostaattisten mikrobilääkkeiden, kuten makrolidien tai tetrasykliinien ja fenikolien kanssa. Alumiinia tai magnesiumia sisältävien aineiden samanaikainen käyttö voi heikentää enrofloxasiinin imeytymistä.



## 4.9 Annostus ja antotapa

### Kanat ja kalkkunat

10 mg enrofloxasiinia/kg vuorokaudessa 3–5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Hoito 3–5 peräkkäisen vuorokauden ajan; 5 peräkkäistä vuorokautta sekainfektioissa ja kroonisissa etenevissä muodoissa. Vaihtoehtoista herkkyyismääritykseen perustuvaa mikrobilääkehoitoa on harkittava, jos kliinistä paranemista ei saavuteta 2–3 vuorokaudessa.

Juomaveteen sekoitettuna. Varmista aina, että koko tarjottu annos on käytetty. Uusi lääkevesi on valmistettava päivittäin juuri ennen sen tarjoilua eläimelle. Juomaveden on sisällettävä lääkettä koko hoitojakson ajan, eikä muuta juomaa tule olla tarjolla. Määritä lintujen paino niin tarkasti kuin mahdollista annosvirheiden välttämiseksi.

Käytä ainoastaan uusia liuoksia, jotka on valmistettu päivittäin ennen hoidon aloittamista. Pumppujärjestelmät on tarkistettava jatkuvasti oikean lääkityksen varmistamiseksi. Tyhjennä vesi järjestelmästä ja täytä lääkevedellä ennen hoidon aloittamista.

Laske seuraavasti vuorokaudessa tarvittava määrä (ml) *“Valmisteen nimi”* (täytetään kansallisesti) hoitojaksoa varten:

Lintujen kokonaismäärä x keskiarvopaino kg x 0.1 = Kokonaistilavuus (ml) vuorokaudessa

*“Valmisteen nimi”* (täytetään kansallisesti) voidaan laittaa joko suoraan vesisäiliöön tai antaa vedenannostelupumpun kautta.

### Kanit

10 mg/kg vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Laske seuraavasti vuorokaudessa tarvittava määrä (ml) *“Valmisteen nimi”* (täytetään kansallisesti) hoitojaksoa varten:

Kanien kokonaismäärä x keskiarvopaino kg x 0.1 = Kokonaistilavuus (ml) vuorokaudessa

## 4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet), tarvittaessa

Haitallisia kliinisiä oireita ei ole havaittu kanoilla ja kalkkunoilla, joita hoidettiin terapeutista annosta jopa 10 ja 6 kertaa kertaa suuremmilla annoksilla.

Fluorokinolonien käytöllä kasvuvaiheessa, yhdistettynä merkittävään ja pitkittyneeseen juomaveden ja näin ollen vaikuttavan aineen lisääntyneeseen nauttimiseen, voi mahdollisesti korkeista lämpötiloista johtuen olla yhteys nivelrustovaurioihin.

## 4.11 Varo aika

Kanat: Liha ja sisäelimet: 3 vrk.

Kalkkunat: Liha ja sisäelimet: 3 vrk.

Kanit: Liha ja sisäelimet: 15 vrk.

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää munantuotantoon siirtyville linnuille kaksi viikkoa ennen munintaa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kinoloni ja kinoksaliini bakteerilääkkeet, fluorokinolonit.  
ATCvet-koodi: QJ01MA90

### 5.1 Farmakodynamiikka

Vaikutusmekanismi

Fluorokinolonien molekyylikohteiksi on tunnistettu kaksi DNA-replikaatiolle ja transkriptiolle välttämätöntä entsyymiä: DNA-gyraasi ja topoisomeraasi IV. Nämä muuttavat DNA:n topologiaa katkomis- ja uudelleenliittämisreaktioiden avulla. Ensin DNA:n kaksoiskierteen molemmat juosteet katkaistaan. Sitten DNA-segmentin pää siirtyy katkoksen läpi, ja juosteet liitetään uudelleen yhteen. Estovaikutus kohteessa syntyy, kun fluorokinolonimolekyylit sitoutuvat ei-kovalentisti tämän reaktiosarjan välitilaan, jossa DNA on katkaistuna, mutta molemmat juosteet ovat edelleen kovalentisti entsyymeihin sitoutuneina. Replikaatiohaarukat ja translaatiokompleksit eivät pysty etenemään tällaisten entsyymi-DNA-fluoronokinoloni-kompleksien ylitse, ja DNA:n ja lähetti-RNA:n synteesin esto laukaisee tapahtumasarjan, jonka tuloksena taudinaiheuttajabakteerit tuhoutuvat nopeasti lääkepitoisuuden mukaan.

Antibakteerinen spektri

Enrofloksasiini on aktiivinen monia gramnegatiivisia ja grampositiivisia bakteereita ja *Mycoplasma* spp. -bakteeria vastaan.

Herkkyys on osoitettu *in vitro* gramnegatiivisten lajien kannoille (i), kuten *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* ja *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* ja (ii) *Mycoplasma gallisepticum* sekä *Mycoplasma synoviae* -bakteereille. (Katso kohta 4.5)

Resistenssityypit ja -mekanismit

Fluorokinoloniresistenssin on raportoitu syntyvän viidestä eri lähteestä. (i) pistemutaatiot geneissä, jotka koodaavat DNA-gyraasia ja/tai topoisomeraasi IV -entsyymiä johtavat entsyymien muutoksiin, (ii) muutokset lääkkeen läpäisevyydessä gramnegatiivisiin bakteereihin, (iii) effluksimekanismit, (iv) plasmidivälitteinen resistenssi ja (v) gyraasia suojaavat proteiinit. Kaikki mekanismit johtavat vähentyneeseen bakteerien herkkyyteen fluorokinoloneille. Ristiresistenssi fluorokinoloniryhmän sisällä on yleinen.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Siipikarjalle juomavedessä annosteltu enrofloksasiini imeytyy nopeasti ja hyvin; biologinen hyötyosuus on noin 90 %. Huippupitoisuus plasmassa on 2 mg/l, ja se saavutetaan yhden 10 mg/kg kerta-annoksen jälkeen 1,5 tunnissa. Kokonaissaatavuus elimistössä on 14,4 mg·h/l. Enrofloksasiinin kokonaispuhdistuma elimistöstä on 10,3 ml/min kg. Juomaveden kautta tapahtuvassa jatkuvassa lääkityksessä (toistuvassa annossa) saavutettava vakaan tilan pitoisuus vaihtelee 0,5 mg:sta (kalkkuna) 0,8 mg:aan (kana) enrofloksasiinia litraa kohti. Keskimääräinen jakautumistilavuus on suuri (5 l/kg), mikä kertoo enrofloksasiinin hyvästä kudospetraatiosta. Sen pitoisuudet kohdekudoksissa, kuten keuhkoissa, maksassa, munuaisissa, suolistossa ja lihaskudoksessa, ovat huomattavasti suuremmat kuin plasmassa. Siipikarjassa enrofloksasiini metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi, siprofloksasiiniksi, vain vähäisessä määrin (noin 5 %). Enrofloksasiinin eliminaation puoliintumisaika on 6 tuntia. Siipikarjassa noin 25 % enrofloksasiinista sitoutuu proteiineihin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsyylialkoholi  
Kaliumhydroksidi  
Puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattoman eläinlääkevalmistepakkauksen kesto aika: 4 vuotta.  
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 12 viikkoa.  
Ohjeiden mukaan laimennetun tai käyttökuntoon saatetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Tämä eläinlääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

100 ml, 500 ml ja 1 000 ml HDPE-pullo, jossa on HDPE-insertti ja polypropeeninen kierresuljin.

5 000 ml HDPE-kanisteri, jossa on alumiini/HDPE-sinetti ja HDPE-kierresuljin.

Pakkausissa on mukana polypropeeninen lääkemitta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

*Täytetään kansallisesti*

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

*Täytetään kansallisesti*

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ  
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Täytetään kansallisesti*

<Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:> <{pvm}>

<Uudistamispäivämäärä:> <{pvm}>

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Täytetään kansallisesti*

<{pvm}>

**MYyntiä, TOIMITTAMISTA JA/TAI Käyttööä KOSKEVA KIELTO**

*Täytetään kansallisesti*

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

**Pahvikotelo (100 ml pullo)**

### 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

*“Valmisteen nimi” (täytetään kansallisesti)*

### 2. VAIKUTTAVA AINE JA MUUT AINEET

Yksi ml *“Valmisteen nimi” (täytetään kansallisesti)* sisältää:

**Vaikuttava aine:**

Enrofloksasiini 100 mg

**Apuaine:**

Bentsyylialkoholi 14 mg.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Liuos juomaveteen sekoitettavaksi.  
Kirkas, kellertävä liuos.

### 4. PAKKAUSKOKO

100 ml

### 5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Kana, kalkkuna ja kani

### 6. KÄYTTÖAIHEET

Lue pakkausseloste huolellisesti ennen käyttöä.

### 7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Juomaveteen sekoitettuna. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

### 8. VAROAIKA

Varoaika:

Kanat: Liha ja sisäelimet: 3 vrk.

Kalkkunat: Liha ja sisäelimet 3 vrk.

Kanit: Liha ja sisäelimet 15 vrk.

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää munantuotantoon siirtyville linnuille kaksi viikkoa ennen munintaa.

## 9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUKSET

**Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:**

- Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä (fluoro)kinoloneille tulee välttää kosketusta tämän valmisteen kanssa.
- Vältä valmisteen joutumista iholle ja silmiin.
- Huuhko roiskeet iholta ja silmistä välittömästi vedellä.
- Pese kädet ja altistunut iho käytön jälkeen.
- Älä syö, juo tai tupakoi valmistetta käytettäessä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

## 10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus 12 viikon kuluessa.

Hävitä käyttämätön materiaali.

Lääkevesi on valmistettava päivittäin. Ylijäänyt lääkevesi on hävitettävä 24 tunnin kuluttua sen valmistamisesta.

Merkitse käyttöönottopäivämäärä etikettiin.

## 11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

## 12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

## 13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen

Eläimille. Vain eläinlääkärin määräyksestä.

## 14. MERKINTÄ "EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE."

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Täytetään kansallisesti.

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>



<{sähköposti}>

**16. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

*Täytetään kansallisesti.*

**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot {numero}

## SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

**Pullo tai kanisteri**

### 1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

“Valmisteen nimi” (täytetään kansallisesti)

### 2. VAIKUTTAVA AINE JA MUUT AINEET

Yksi ml “Valmisteen nimi” (täytetään kansallisesti) sisältää:

**Vaikuttava aine:**

Enrofloksasiini 100 mg

**Apuaine:**

Bentsyylialkoholi 14 mg.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Liuos juomaveteen sekoitettavaksi.  
Kirkas, kellertävä liuos.

### 4. PAKKAUSKOKO

100 ml  
500 ml  
1 000 ml  
5 000 ml

### 5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Kana, kalkkuna ja kani.

### 6. KÄYTTÖAIHEET

Lue pakkausseloste huolellisesti ennen käyttöä.

### 7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Juomaveteen sekoitettuna. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

## 8. VAROAIKA

Varoaika:

Kanat: Liha ja sisäelimet: 3 vrk.

Kalkkunat: Liha ja sisäelimet 3 vrk.

Kanit: Liha ja sisäelimet 15 vrk.

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää munantuotantoon siirtyville linnuille kaksi viikkoa ennen munintaa.

## 9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUKSET

**Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:**

- Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä (fluoro)kinoloneille tulee välttää kosketusta tämän valmisteen kanssa.
- Vältä valmisteen joutumista iholle ja silmiin.
- Huuhko roiskeet iholta ja silmistä välittömästi vedellä.
- Pese kädet ja altistunut iho käytön jälkeen.
- Älä syö, juo tai tupakoi valmistetta käytettäessä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

## 10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus 12 viikon kuluessa.

Hävitä käyttämätön materiaali.

Lääkevesi on valmistettava päivittäin. Ylijäänyt lääkevesi on hävitettävä 24 tunnin kuluttua sen valmistamisesta.

Merkitse käyttöönottopäivämäärä etikettiin.

## 11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

## 12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

## 13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen

Eläimille. Vain eläinlääkärin määräyksestä.

## 14. MERKINTÄ "EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE."

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

*Täytetään kansallisesti.*

{Nimi ja osoite}  
<{puh}>  
<{faksi}>  
<{sähköposti}>

**16. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

*Täytetään kansallisesti.*

**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot {numero}

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

“Valmisteiden nimi”

Täytetään kansallisesti.

### 1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Täytetään kansallisesti.

<Myyntiluvan haltija <ja valmistaja>:

<Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja>:

### 2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

“Valmisteiden nimi” (täytetään kansallisesti)

### 3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi ml “Valmisteiden nimi” (täytetään kansallisesti) sisältää:

#### Vaikuttava aine:

Enrofloxasiini 100 mg;

#### Apuaine:

Bentsyylialkoholi 14 mg.

### 4. KÄYTTÖAIHEET

Seuraavien enrofloxasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien hengitystie- ja ruoansulatuskanavainfektioiden hoitoon:

#### Kanat

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

#### Kalkkunat

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

#### Kanit

*Pasteurella multocida* -bakteerin aiheuttamien infektiosairauksien ja *E. coli* -bakteerin aiheuttaman suolistotulehduksen hoitoon.

Enrofloksasiinia tulee käyttää kliinisen kokemuksen sekä herkkyysmäärittelyn perusteella.

## 5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää ennaltaehkäisevästi.

Ei saa käyttää tapauksissa, kun resistenssin / ristiresistenssin (fluoro)kinoloneille tiedetään olevan olemassa.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, muille (fluoro)kinoloneille tai apuaineille

## 6. HAITTAVAIKUTUKSET

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

## 7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Kana, kalkkuna ja kani.

## 8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

### Kanat ja kalkkunat

10 mg enrofloksasiinia/kg vuorokaudessa 3–5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Hoito 3–5 peräkkäisen vuorokauden ajan; 5 peräkkäistä vuorokautta sekainfektioissa ja kroonisissa etenevissä muodoissa. Vaihtoehtoista herkkyysmäärittelyyn perustuvaa bakteerilääkehoitoa on harkittava, jos kliinistä paranemista ei saavuteta 2–3 vuorokaudessa.

Juomaveteen sekoitettuna. Varmista aina, että koko tarjottu annos on käytetty. Uusi lääkevesi on valmistettava päivittäin juuri ennen sen tarjoilua eläimelle. Juomaveden on sisällettävä lääkettä koko hoitojakson ajan eikä muuta juomaa tule olla tarjolla. Määritä lintujen paino niin tarkasti kuin mahdollista annosvirheiden välttämiseksi.

Käytä ainoastaan uusia liuoksia, jotka on valmistettu juuri ennen hoidon aloittamista. Pumppujärjestelmät on tarkistettava jatkuvasti oikean lääkityksen varmistamiseksi. Tyhjennä vesi järjestelmästä ja täytä lääkevedellä ennen hoidon aloittamista.

Laske seuraavasti vuorokaudessa tarvittava määrä (ml) *“Valmisteen nimi”* (täytetään kansallisesti) hoitojaksoa varten:

Lintujen kokonaismäärä x keskiarvopaino kg x 0.1 = Kokonaistilavuus (ml) vuorokaudessa

*“Valmisteen nimi”* (täytetään kansallisesti) voidaan laittaa joko suoraan vesisäiliöön tai antaa vedenannostelupumpun kautta.

### Kanit

10 mg/kg vuorokaudessa 5 peräkkäisen vuorokauden ajan.

Laske seuraavasti vuorokaudessa tarvittava määrä (ml) *“Valmisteen nimi”* (täytetään kansallisesti) hoitojaksoa varten:

Kanien kokonaismäärä x keskiarvopaino kg x 0.1 = Kokonaistilavuus (ml) vuorokaudessa.

## 9. ANNOSTUSOHJEET

Kanoille ja kalkkunoille, katso kohta 8.

## 10. VAROAIKA

Varoaika:

Kanat: Liha ja sisäelimet: 3 vrk.

Kalkkunat: Liha ja sisäelimet 3 vrk.

Kanit: Liha ja sisäelimet 15 vrk.

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää munantuotantoon siirtyville linnuille kaksi viikkoa ennen munintaa.

## 11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ei saa käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 12 viikkoa.

Merkitse käyttöönottopäivämäärä etikettiin.

## 12. ERITYISVAROITUKSET

Viranomais- sekä alueelliset mikrobilääkeohjeistot on huomioitava valmistetta käytettäessä.

Fluorokinolonien käyttö on rajattava niiden kliinisten tilojen hoitoon, joissa muiden mikrobilääkkeiden vaste on huono tai vaste on oletettavasti huono.

Koska enrofloxasiini oli alunperin tarkoitettu siipikarjan hoitoon, *E. coli* -bakteerin herkkyys fluorokinoloneille on yleisesti vähentynyt ja vastustuskykyisiä organismeja on kehittynyt. EU:ssa on raportoitu vastustuskyvyn kehittyneen myös *Mycoplasma synoviae* -bakteerille.

Aina kun mahdollista, fluorokinoloneja on käytettävä vain herkkyysmäärittämisen perusteella.

Valmisteen käyttö valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poiketen voi lisätä fluorokinoloneille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja voi vähentää hoidon tehoa muilla fluorokinoloneilla mahdollisen ristiresistenssin takia.

Fluorokinolonien käytöllä kasvuvaiheessa, yhdistettynä merkittävään ja pitkittyneeseen juomaveden ja näin ollen vaikuttavan aineen lisääntyneeseen nauttimiseen, voi mahdollisesti korkeista lämpötiloista johtuen olla yhteys nivelrustovaurioihin.

Haitallisia kliinisiä oireita ei ole havaittu kanoilla ja kalkkunoilla, joita hoidettiin terapeutista annosta jopa 10 ja 6 kertaa kertaa suuremmilla annoksilla.

Antagonismi osoitettiin *in vitro*, kun fluorokinoloneja käytettiin yhdessä bakteriostaattisten mikrobilääkkeiden, kuten makrolidien tai tetrasykliinien ja fenikolien kanssa. Alumiinia tai magnesiumia sisältävien aineiden samanaikainen käyttö voi heikentää enrofloxasiinin imeytymistä.

**Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:**

- Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä (fluoro)kinoloneille tulee välttää kosketusta tämän valmisteen kanssa.
- Vältä valmisteen joutumista iholle ja silmiin.
- Huuhko roiskeet iholta ja silmistä välittömästi vedellä.



- Pese kädet ja altistunut iho käytön jälkeen.
- Älä syö, juo tai tupakoi valmistetta käytettäessä.

### **13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, TARVITTAESSA**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

### **14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY**

*Täytetään kansallisesti.*

### **15. MUUT TIEDOT**

100, 500 ja 1 000 ml pullot tai 5 000 ml kanisteri.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

## **Liite IV**

### **Myyntilupiin liittyvät ehdot**

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavan ehdon:

- Myyntiluvan haltijoiden on perusteltava kaniin hoidossa käytettävä annostus ottaen huomioon taudinaiheuttajien nykyinen MIC-jakauma sekä farmakokineettiset muutokset, jotka johtuvat enrofloxasiinin antamisesta kanilaumalle juomavedessä kenttäolosuhteissa, ja tavoitteena on oltava kestävä ja tehokas hoidon varmistaminen.
- Kaikista uusista annostusehdotuksista on esitettävä myös jäämien poistumista tarkastelevia tutkimuksia. Nykyistä annostusta (10 mg painokiloa kohti viiden päivän ajan) lyhyempi tai pienempi annostus on perusteltava uusien kliinisten tietojen avulla.

Näiden tutkimusten tulokset on toimitettava asianomaisille viranomaisille arvioitavaksi viimeistään 18 kuukauden kuluttua siitä, kun komissio on tehnyt tätä lausunnotmenettelyä koskevan päätöksen.