

Bijlage I

Lijst van de namen, farmaceutische vormen, sterktes van het diergeneesmiddel, diersoorten, wachttijden, houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	sterkte	farmaceutische vorm	diersoort	wachttijd
België	BAYER SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) BELGIË	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	3 dagen Niet gebruiken bij kippen die eieren produceren voor humane consumptie
Bulgarije	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DUITSLAND	Baytril 10% drank	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	Kippen: 3 dagen Kalkoenen: 3 dagen
Cyprus	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DUITSLAND	Baytril drank 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Vleeskuikens, ouerdieren en kalkoenen	3 dagen
Denemarken	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DUITSLAND	Baytril Vet. Oral opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Pluimvee, niet eiproducerend	3 dagen
Frankrijk	Bayer Sante 220 Avenue De La Recherche 59120 Loos FRANKRIJK	Baytril 10 % Solution Buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	4 dagen Niet gebruiken bij vogels die eieren produceren voor humane consumptie
Duitsland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen DUITSLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	Kippen: 3 dagen Niet gebruiken bij leghennen Kalkoenen: 3 dagen Niet gebruiken bij kalkoenleghennen
Griekenland	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DUITSLAND	Baytril 10% drank	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen (vleeskuiken, jonge hen) en kalkoenen	3 dagen Niet gebruiken bij hennen die eieren produceren voor humane consumptie

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	sterkte	farmaceutische vorm	diersoort	wachttijd
Hongarije	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50. 1123 Budapest HONGARIJE	Baytril 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	3 dagen Niet gebruiken in legvogels waarvan de eieren bestemd zijn voor humane consumptie
Ierland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 IERLAND	Bayer 10% Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	Vogels mogen niet worden geslacht voor menselijke consumptie tijdens de behandeling. Kippen mogen niet worden geslacht voor menselijke consumptie tot 3 dagen na de laatste behandeling. Kalkoenen mogen niet worden geslacht voor menselijke consumptie tot 3 dagen na de laatste behandeling
Italië	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIË	Baytril 10% OL Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen (met uitzondering van leghennen), kalkoenen en konijnen	Kip en kalkoen: 3 dagen Konijn: 15 dagen Niet gebruiken bij dieren die eieren produceren voor humane consumptie
Italië	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIË	Baytril 10% Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen (met uitzondering van leghennen) en kalkoenen	3 dagen Niet toedienen aan dieren die eieren produceren voor humane consumptie
Nederland	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht NEDERLAND	Baytril 10% Orale Oplossing voor kippen kalkoenen	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	Kippen: 3 dagen Kalkoenen: 4 dagen

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	sterkte	farmaceutische vorm	diersoort	wachttijd
Portugal	BAYER PORTUGAL, SA Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide PORTUGAL	BAYTRIL 10% SOLUÇÃO ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Pluimvee (Kippen, kalkoenen)	Kip: 7 dagen Kalkoen: 10 dagen Niet toedienen aan legvogels die eieren produceren voor humane consumptie
Roemenië	BAYER HEALTH CARE AG 51368 Leverkusen DUITSLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	Kippen, kalkoenen: 3 dagen Niet gebruiken bij pluimvee dat eieren produceert voor humane consumptie
Slovenië	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana SLOVENIV	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Kippen en kalkoenen	Kippen: 3 dagen Kalkoenen: 3 dagen
Zweden	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen DUITSLAND	Baytril® vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Pluimvee	3 dagen Niet gebruiken bij vogels die eieren produceren voor humane consumptie
Groot-Brittannië	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA GROOT-BRITTANNIË	Baytril 10% Drank	Enrofloxacin	100 mg/ml	drank	Pluimvee (in het bijzonder vleeskuikens, vleeskuiken ouderdieren en jonge hennen die gehouden worden als leghennen) en kalkoenen	Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg. Kippen: 8 dagen Niet gebruiken bij vogels die eieren produceren voor humane consumptie Kalkoenen: 8 dagen

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Baytril 10% orale oplossing en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Baytril 10% orale oplossing en verwante namen bevat 100 mg enrofloxacin per ml orale oplossing voor gebruik in drinkwater. Baytril 10% orale oplossing en verwante namen zijn diergeneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor gebruik bij de doeldiersoorten kippen, kalkoenen en konijnen voor de behandeling van infecties van de luchtwegen en het spijsverteringskanaal als gevolg van vastgestelde bacteriën die gevoelig zijn voor enrofloxacin.

Op 15 oktober 2010 is door het Verenigd Koninkrijk uit hoofde van artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, bij het CVMP/Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingsverzoek ingediend voor Baytril 10% orale oplossing en verwante namen. Het Verenigd Koninkrijk verwees de zaak vanwege de uiteenlopende beslissingen die de EU-lidstaten op nationaal niveau hebben genomen, hetgeen leidde tot discrepanties in de productinformatie voor Baytril 10% orale oplossing en verwante namen.

De voornaamste domeinen van disharmonie in de bestaande samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) zijn:

- doeldiersoorten
- indicaties
- dosering
- wachttijd
- waarschuwingen voor de veiligheid van de gebruiker
- houdbaarheid.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

2.1. Doeldiersoorten, indicaties en dosering

Kippen en kalkoenen

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen bevestigden dat in geen enkele lidstaat een handelsvergunning voor het product met betrekking tot kippen en kalkoenen is geweigerd, ingetrokken of geschorst.

Niet alle indicaties werden in de productinformatie voor alle lidstaten opgenomen. De vergunninghouders stemden ermee in de volgende indicaties in de productinformatie te schrappen wegens gebrek aan ondersteunende gegevens en/of omdat de indicaties in strijd met het verantwoord gebruik van fluorochinolonen waren: *Salmonella*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella*, *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Er zijn toereikende gegevens ingediend ter ondersteuning van het gebruik van enrofloxacin met de voorgestelde geharmoniseerde dosering voor de behandeling van *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* en *Mycoplasma synoviae* bij kippen; *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Pasteurella multocida* bij kalkoenen.

Hoewel de meeste lidstaten een dosering van 10 mg/kg voor kippen en kalkoenen hanteerden, varieerde de dosering van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht tot 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 10 dagen. Op basis van de ingediende gegevens is het echter niet mogelijk de optimale dosering voor de behandeling van *Escherichia coli* bij kippen en kalkoenen vast te stellen. De ingediende EU-onderzoeken voor kippen zijn ongeveer 25 jaar oud, hebben uitsluitend betrekking op experimentele infecties en werden uitgevoerd toen de minimale inhibitoire concentratie (MIC) van *E. coli* significant lager was dan de MIC van *E. coli* momenteel is. In onderzoeken waarbij de dosis kon worden berekend in mg/kg, bleek dat een hogere dosis effectiever was bij de behandeling van *E. coli* hoewel een dosis van ongeveer 10 mg/kg lichaamsgewicht effectief was als metafylaxe. De resultaten van de aanvullende onderzoeken die waren ingediend voor kalkoenen steunen over het algemeen de voorgestelde dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht. Aangezien er beperkte gegevens beschikbaar zijn voor de behandeling van *E. coli* bij deze kleinere diersoort, en extrapolatie van de verstrekte gegevens voor kippen wordt toegepast, zijn er echter nog steeds enkele bedenkingen. De vergunninghouders verstrekten een standaard PK/PD-analyse voor enrofloxacin/*E. coli*, maar deze bood geen ondubbelzinnige ondersteuning voor de dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht en duidde erop dat een hogere dosis mogelijk de voorkeur had.

Er zijn onvoldoende gegevens om de optimale dosering voor behandeling te bepalen of een alternatieve dosis voor te stellen voor pluimvee; er zijn nieuwe onderzoeken nodig. Aangezien *E. coli* van pluimvee vaak resistent is tegen eerstelijns microbiële middelen, moet echter in aanmerking worden genomen dat fluorochinolonen worden erkend als diergeneeskundig kritisch belangrijke antimicrobiële middelen bij de behandeling van septicaemia colibacillose en chronische luchtwegaandoeningen bij deze soort, en het is van belang om deze indicatie in de SPC te behouden. Om deze reden en rekening houdend met het toepassingsgebied van deze verwijzing uit hoofde van artikel 34 gericht op de harmonisatie van de SPC's, stelde het CVMP voor om de hoogste dosering enrofloxacin van 10 mg/kg gedurende 3-5 dagen bij zowel kippen als kalkoenen, d.w.z. de goedgekeurde dosis in het merendeel van de lidstaten, te harmoniseren. Hierdoor erkent het CVMP dat er een effectieve behandeling voor *E. coli* beschikbaar moet blijven; in de toekomst zullen echter nieuwe gegevens moeten worden gegenereerd om het doseringsregime voor alle oraal aan pluimvee toegediende producten die enrofloxacin bevatten, te optimaliseren.

Konijnen

Konijnen werden alleen opgenomen als doeldiersoort in de productinformatie voor Italië. De houders van de handelsvergunningen bevestigden dat in geen enkele lidstaat een handelsvergunning voor het product met betrekking tot konijnen is geweigerd, ingetrokken of geschorst.

Voor de indicaties voor *P. multocida* en *E. coli* hebben de vergunninghouders provocatie-onderzoeken en minimale veldgegevens ingediend die afkomstig zijn van 20 jaar geleden uitgevoerde onderzoeken. De provocatie-onderzoeken wezen erop dat een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht effectiever zou zijn dan de voorgestelde 5 mg/kg lichaamsgewicht, met name bij de behandeling van acute gevallen. Vanwege de bezorgdheid dat onderdosering de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie mogelijk stimuleert, ging het CVMP er bovendien mee akkoord voor deze soort een verhoging van de dosis tot 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen te aanvaarden om deze kleinere diersoort in de productinformatie te behouden. Dit komt ook overeen met de dosis voor deze diersoort/indicatie die in de SPC is opgenomen voor andere vergelijkbare producten die in de EU zijn goedgekeurd.

Er werd echter erkend dat de gegevens die het verhoogde doseringsregime ondersteunen, zwak zijn en dat aan de handelsvergunningen derhalve de voorwaarde dient te worden verbonden dat ter onderbouwing van het doseringsregime voor deze diersoort nieuwe gegevens moeten worden ingediend.

Aangezien alleen MIC- en minimale veldgegevens in verband met een gemengde infectie zijn verstrekt voor de indicatie *Bordetella*, mag deze indicatie niet in de productinformatie worden opgenomen.

Doeldiergeveiligheid

De risico's van het gebruik van dit middel bij kippen en kalkoenen zijn in twee uitgebreide en recente verwijzingen uiteengezet. Doses tot 100 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen of 30 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 3 weken werden klinisch goed verdragen bij slachtkuikens. Bij doses ≥ 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen was er histologisch bewijs van een schadelijk effect op het articulaire kraakbeen bij slachtkuikens, maar botbreuk aan de poten bleken klinisch alleen voor te komen bij kippen en kalkoenen bij doses > 100 mg/kg gedurende ≥ 5 dagen. In de verwijzingen werd geconcludeerd dat toediening van de voorgestelde dosering veilig was voor de voorgestelde dosisduur.

Baytril 10% orale oplossing bij een dosistempo van 100 ppm (ongeveer 10 mg/kg) gedurende 6 dagen en herhaling na een tussenpoos van 3 dagen bleek veilig te zijn voor gebruik bij konijnen van 30 dagen, bij vrouwtjeskonijnen tijdens de paring, 15 dagen na de paring en tijdens lactatie. Bovendien bleek uit gegevens van de provocatie-onderzoeken dat een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen bij konijnen wordt verdragen.

Periodieke veiligheidsupdates van de afgelopen 10 jaar wijzen niet op chondrotoxiciteit bij kippen, kalkoenen of konijnen.

Antimicrobiële resistentie

Het CVMP uitte zijn bezorgdheid in verband met verwijzingen waarin het ontstaan van resistente stammen *M. synoviae* zowel onder experimentele omstandigheden (Le Carrou e.a.¹, 2006) als bij commercieel pluimvee in Nederland werd benadrukt (Landman², 2008). Bewijs van wijdverbreide resistentie in de Europese Unie of het ontbreken van de werkzaamheid van de dosis bij de behandeling van mycoplasmose is echter moeilijk te vinden.

Volgens de door de vergunninghouders ingediende verwijzingen zijn de gemelde resistentiepercentages van *E. coli* bij kippen en kalkoenen laag. Volgens het EFSA/ECDC-rapport³ (2012) wordt de resistentie voor ciprofloxacin bij indicator-*E. coli*-isolaten van kippen bij een percentage van 47% echter beschreven als matig tot hoog, hoewel het resistentiepercentage in dit rapport gebaseerd is op epidemiologische afkapwaarden voor niet-pathogene stammen. In een recente verhandeling van De Jong e.a.⁴, 2012, worden gegevens aangehaald van het European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals (EASSA) die in de EU-lidstaten zijn verzameld. De klinische resistentie van *E. coli* tegen ciprofloxacin bij kippen was 1,9% in 1999-2000 en steeg tussen 2002-3 en 2005-6 naar 5,9%. In de verhandeling staat dat de hoge waarden voor 2005-6 het gevolg waren van de hoge mate van resistentie in Spanje (24%), dat in 1999-2000 niet in het onderzoek was betrokken. In deze verhandeling werd de klinische resistentie beoordeeld ten opzichte van het breekpunt ≥ 4 mg/l voor ciprofloxacin van het Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI). De percentages van een verminderde gevoeligheid van *E. coli* voor ciprofloxacin op basis van een epidemiologische afkapwaarde van 0,06 mg/l waren 19,3% in 1999-2000 en 33,5% in 2005-6.

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

² Landman e.a., 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.

³ European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; 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. Online beschikbaar op www.efsa.europa.eu/efsajournal

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

De vergunninghouders hebben een standaard PK/PD-analyse voor *E. coli* uitgevoerd, maar daarbij is geen aandacht geschonken aan een anti-muterende doseringsstrategie of de mogelijkheid om te selecteren op resistente door voedsel overgedragen organismen die van belang zijn voor de volksgezondheid (*Campylobacter*, *Salmonella*).

Er zijn nog steeds enkele bedenkingen in verband met het doseringsregime voor alle diersoorten en de vraag of deze wel optimaal zijn waar het minimalisering van het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie betreft.

Milieurisicobeoordeling

De risico's voor het milieu zijn eerder beoordeeld voor een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 10 opeenvolgende dagen bij slachtkuikens. Berekeningen bij slachtkuikens leveren de hoogste blootstelling aan het milieu op ($PEC_{\text{bodem}} 887 \mu\text{g/kg}$). Indien deze PEC_{bodem} niet wordt overschreden, zal de blootstelling van het milieu aan enrofloxacin niet toenemen en zal het middel naar verwachting geen risico vormen voor het milieu. De blootstelling van het milieu door het gebruik van het middel bij kippen ($PEC_{\text{bodem}} 887 \mu\text{g/kg}$) is groter dan de blootstelling door de behandeling van konijnen met de nieuwe voorgestelde dosering 10 mg/kg gedurende 5 dagen ($PEC_{\text{bodem}} 361 \mu\text{g/kg}$). Aangezien het konijn een kleinere diersoort is, dekt de beoordeling voor slachtkuikens in deze situatie het gebruik van het middel bij konijnen en kan de risicobeoordeling stoppen in fase I.

2.2. Wachttijden

De vergunninghouders hebben niet voldoende gegevens over residu-depletie ingediend om een wetenschappelijk vastgestelde wachttijd in te stellen voor kalkoenen of konijnen. De verstrekte gegevens waaruit het residu-depletiepercentage bij kippen moest blijken, voldeden ook niet aan de geldende maatstaven, maar ze werden geacht adequaat te zijn voor de doeleinden van deze procedure, d.w.z. het instellen van een wachttijd van 3 dagen voor vlees voor kippen. Dit onderzoek werd uitgevoerd met twee kippenrassen, een snelgroeiend en een langzamer groeiend ras, die samen de diersoorten vormen die in Europa voor consumptie worden gebruikt. Het eerste tijdpunt waarop alle residuen onder de respectieve maximale residulimieten vielen voor de langzamer groeiende kippen, was 3 dagen na de laatste behandeling, 1 dag later dan bij de snelgroeiende kippen. Dit onderzoek werd ook adequaat geacht om een wachttijd van 3 dagen in te stellen voor kalkoenen, door extrapolatie van de gegevens voor kippen. Er kan derhalve een wachttijd voor vlees worden goedgekeurd voor de geharmoniseerde productinformatie voor zowel kippen als kalkoenen. Dit komt overeen met de wachttijd die geldt in de meeste lidstaten, waar het middel reeds jaren goedgekeurd is.

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om een wetenschappelijk afgeleide wachttijd voor konijnen in te stellen, maar de beperkte beschikbare gegevens wijzen erop dat het eerste tijdpunt waarop alle residuen onder de door het CVMP vastgestelde MRL's kwamen 2 dagen na de laatste behandeling was. Omdat de beschikbare gegevens niet doorslaggevend waren en ook omdat het CVMP het ermee eens was dat de dosis voor deze diersoort moet worden verhoogd, wordt uit praktische overwegingen voorgesteld de huidige wachttijd van 15 dagen aan te houden aangezien op die manier de consumentenveiligheid gewaarborgd is, gezien de snelle depletie die wordt waargenomen bij pluimvee en konijnen.

Enrofloxacin heeft geen maximale residulimiet voor eieren; kippen die eieren leggen voor menselijke consumptie mogen derhalve niet worden behandeld met Baytril 10% orale oplossing en verwante namen.

2.3. Risicobeoordeling voor de gebruiker

De vergunninghouders hebben een risicobeoordeling voor de gebruiker ingediend die weliswaar niet volledig in overeenstemming is met het geldende richtsnoer over de veiligheid van de gebruikers van Farmaceutische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik(EMA/CVMP/543/03-Rev.1)⁵ maar die wel de voornaamste risico's in verband met dit middel bestrijkt en kan worden gebruikt om waarschuwingen voor de veiligheid van de gebruiker die in de productinformatie moeten worden opgenomen, vast te stellen. De gevaren in verband met het gebruik van het middel zijn reacties in de ontwikkeling die bij de veronderstelde lage accidentele blootstellingsniveaus niet zullen worden waargenomen.

2.4. Houdbaarheid

Tijdens opslag gedurende 48 maanden vertoont het middel een goede fysische en chemische stabiliteit en de gegevens ondersteunen de voorgestelde houdbaarheid van 48 maanden zonder speciale voorzorgsmaatregelen voor opslag.

Het gegevenspakket ondersteunt een houdbaarheid tijdens gebruik van 12 weken en een houdbaarheid tijdens gebruik na verdunning van 24 uur.

3. Baten/risicobeoordeling

Het middel is werkzaam gebleken bij de behandeling van *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* en *Mycoplasma synoviae* bij kippen; *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Pasteurella multocida* bij kalkoenen.

Hoewel er nog steeds bezorgdheid heerst over de vraag of het doseringsregime wel optimaal is voor de behandeling van *E. coli* en over het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie, wordt wel erkend dat enrofloxacin van kritisch belang is voor de behandeling van colibacillose bij pluimvee. Om deze reden en rekening houdend met het toepassingsgebied van deze verwijzing uit hoofde van artikel 34 kan de indicatie in de geharmoniseerde SPC worden gehandhaafd.

Met het oog op de indicaties voor *P. multocida* en *E. coli* voor konijnen was men het ermee eens dat de baten/risicoverhouding voor deze kleinere diersoort met een verhoging van de dosering nog steeds positief zou zijn, maar aan de handelsvergunningen dient de voorwaarde te worden verbonden dat ter onderbouwing van het doseringsregime voor deze diersoort nieuwe gegevens moeten worden ingediend.

Het middel wordt goed verdragen door de doeldiersoort en vormt een klein risico voor gebruikers en het milieu bij gebruik in overeenstemming met de geharmoniseerde waarschuwingen in de SPC. Er zijn toereikende wachttijden ingesteld om de consumentenveiligheid te waarborgen.

De voorgestelde SPC bevat de waarschuwingen met betrekking tot verstandig gebruik van fluorochinolonen bij voedselproducerende dieren overeenkomstig de discussienota 2006 van het CVMP⁶. Deze waarschuwingen zijn bedoeld om het mogelijke effect van antimicrobiële resistentie op de gezondheid van mens en dier tot een minimum te beperken door het gebruik van het middel te beperken.

Het CVMP heeft verdere wijzigingen van de waarschuwingen met betrekking tot resistentie in rubriek 4.5 van de SPC (Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik) voorgesteld. In rubriek 4.10

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

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

van de SPC (Overdosering) is een waarschuwing opgenomen in verband met de mogelijke effecten van overdosering van fluorchinolonen op het kraakbeen tijdens de groeifase. Er zijn waarschuwingen voor de veiligheid van de gebruiker in de productinformatie opgenomen.

Het diergeneesmiddel is op de juiste wijze geformuleerd en de geharmoniseerde houdbaarheid is passend om de kwaliteit tijdens het gebruik te waarborgen.

De algehele baten/risicoverhouding voor dit middel wordt geacht positief te zijn uitgaande van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III) en uitgaande van de voorwaarden die van toepassing zijn op de handelsvergunningen (zie bijlage IV).

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende dat

- het CVMP van oordeel was dat de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- het CVMP de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de handelsvergunning werden voorgesteld, heeft beoordeeld en alle overige ingediende gegevens heeft bestudeerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Baytril 10% orale oplossing en verwante namen (zie bijlage I).

De voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen staan vermeld in bijlage IV.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

“Productnaam” (nationaal aan te vullen)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml “Productnaam” (nationaal aan te vullen) bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 100 mg;

Hulpstof(fen):

Benzylalcohol 14 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater.
Heldere, gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Kip, kalkoen en konijn.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Behandeling van infecties van de luchtwegen en het spijsverteringskanaal veroorzaakt door de volgende bacteriën die gevoelig zijn voor enrofloxacin:

Kippen

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

Kalkoenen

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

Konijnen

Voor de behandeling van infectieziekten veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en bacteriële enteritis veroorzaakt door een infectie met *E. coli*.

Enrofloxacin moet worden gebruikt als de klinische ervaring, waar mogelijk ondersteund door onderzoek van de gevoeligheid van de oorzakelijke kiem, erop wijst dat enrofloxacin de geschiktste werkzame stof is.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken voor profylaxe.

Niet gebruiken als er resistentie/kruisresistentie tegen (fluoro)quinolonen optreedt.

Niet gebruiken in geval van bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere (fluoro)quinolonen of een van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen voor elke doeldiersoort

Geen bekend.

4.5 Bijzondere voorzorgen bij gebruik

Bijzondere voorzorgen bij gebruik bij dieren

Wanneer het product wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Het gebruik van fluoroquinolonen dient te worden beperkt tot behandeling van aandoeningen, die slecht hebben gereageerd op andere groepen antimicrobiële middelen of waarvan een slechte reactie wordt verwacht.

Sinds enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor gebruik bij pluimvee, is de gevoeligheid van *E. coli* voor fluoroquinolonen op grote schaal gedaald en zijn er resistente kiemen opgedoken. In de EU werd resistentie ook gerapporteerd bij *Mycoplasma synoviae*.

Waar mogelijk dienen fluoroquinolonen uitsluitend te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstesten.

Wanneer het product anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen fluoroquinolonen verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere fluoroquinolonen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Speciale voorzorgen die moeten worden genomen door de persoon die het diergeneesmiddel aan dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor (fluoro)quinolonen dienen contact met het diergeneesmiddel te vermijden.

Vermijd contact met de huid en de ogen.

Spoel spatten op de huid of in de ogen onmiddellijk af met water.

Was handen en blootgestelde huid na gebruik.

Eet, drink of rook niet tijdens gebruik van het product.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Geen bekend.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Niet gebruiken bij leghennen die eieren produceren voor humane consumptie.

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

4.8 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro werd antagonisme aangetoond bij combinatie van fluoroquinolonen met bacteriostatische antimicrobiële middelen zoals macroliden en tetracyclines en fenicolen. Gelijktijdig gebruik van magnesium- of aluminiumbevattende substanties kan de absorptie van enrofloxacin verminderen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Kippen en kalkoenen

10 mg enrofloxacin/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Behandeling gedurende 3-5 opeenvolgende dagen; gedurende 5 opeenvolgende dagen bij menginfecties en chronische progressieve vormen. Als geen klinische verbetering wordt verkregen binnen 2-3 dagen, moet een alternatieve antimicrobiële behandeling worden overwogen op basis van gevoeligheidstesten.

Via het drinkwater. Zorg er altijd voor dat de volledige toegediende dosis wordt ingenomen. Het water met geneesmiddel moet elke dag vers worden bereid net voor toediening aan de dieren. Er moet medicatie in het drinkwater worden gedaan tijdens de hele behandelingsperiode en er mag geen andere waterbron voorhanden zijn. Bepaal het lichaamsgewicht van de vogels zo nauwkeurig mogelijk om onderdosering te voorkomen.

Gebruik alleen verse vooroplossingen, die elke dag voor de start van de behandeling worden bereid. Pomsystemen moeten constant worden gecontroleerd om een correcte toediening van medicatie te verzekeren. Ledig het watersysteem en vul het met water met geneesmiddel voor de behandeling wordt gestart.

Bereken de dagelijkse hoeveelheid (ml) "*Productnaam*" (*nationaal aan te vullen*) die vereist is voor de behandelingsperiode, als volgt:

Totaal aantal vogels x gemiddeld lichaamsgewicht in kg x 0,1 = totaal volume (ml) per dag

"*Productnaam*" (*nationaal aan te vullen*) kan direct in de hoofdtank worden gedruppeld of kan worden toegediend via een waterverdeelpomp.

Konijnen

10 mg/kg lichaamsgewicht per dag 5 dagen na elkaar.

Bereken de dagelijkse hoeveelheid (ml) "*Productnaam*" (*nationaal aan te vullen*) die vereist is voor de behandelingsperiode, als volgt:

Totaal aantal konijnen x gemiddeld lichaamsgewicht in kg x 0,1 = totaal volume (ml) per dag

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Er werden geen klinische bijwerkingen waargenomen bij kippen en kalkoenen die werden behandeld met doseringen die respectievelijk tot 10 en 6 keer hoger lagen dan de therapeutische dosis. Het gebruik van fluoroquinolonen tijdens de groeifase gecombineerd met een sterke en langdurige toename van de inname van drinkwater en dus van werkzame stof, mogelijk door hoge temperaturen, zou gepaard kunnen gaan met beschadiging van het gewrichtskraakbeen.

4.11 Wachtijd(en)

Kippen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Kalkoenen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Konijnen: vlees en slachtafval: 15 dagen.

Niet toegestaan voor gebruik bij vogels die eieren produceren voor humane consumptie.

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: quinolon- en quinoxalineantibiotica, fluoroquinolonen.
ATC vet-code: QJ01MA90.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme

Twee enzymen die essentieel zijn bij de replicatie en de transcriptie van DNA, DNA-gyrase en topoisomerase IV, werden geïdentificeerd als de moleculaire doelwitten van fluoroquinolonen. Ze wijzigen de topologische toestand van het DNA door klievings- en verzegelingsreacties. Eerst worden beide strengen van de dubbele DNA-helix gekliefd. Daarna wordt een distaal DNA-segment door die breuk geschoven alvorens de strengen opnieuw aan elkaar worden gehecht. Remming van het doelwit wordt veroorzaakt door niet-covalente binding van fluoroquinolonmoleculen aan een intermediaire toestand in die sequentie van reacties waarbij DNA wordt gekliefd, maar beide strengen blijven covalent gebonden aan de enzymen. Replicatievorken en translationele complexen kunnen niet verder gaan dan dergelijke enzym-DNA-fluoroquinoloncomplexen en remming van de synthese van DNA en mRNA zet reacties in gang waardoor pathogene bacteriën snel worden gedood afhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel.

Antibacterieel spectrum

Enrofloxacin is actief tegen veel gramnegatieve bacteriën, grampositieve bacteriën en *Mycoplasma* spp.

In-vitro gevoeligheid werd aangetoond bij stammen van (i) gramnegatieve species zoals *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* en *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* en (ii) *Mycoplasma gallisepticum* en *Mycoplasma synoviae*. (Zie rubriek 4.5)

Soorten resistentie en resistentiemechanismen

Resistentie tegen fluoroquinolones kan ontstaan via vijf mechanismen: (i) puntmutaties in de genen die voor DNA gyrase en/of topoisomerase IV coderen, wat leidt tot verandering van het betreffende enzym, (ii) wijziging van de permeabiliteit van Gramnegatieve bacteriën, (iii) efflux mechanismen, (iv) plasmide gemedieerde resistentie, en (v) gyrase beschermende eiwitten.

Alle mechanismen leiden tot een verminderde gevoeligheid van de bacteriën voor fluoroquinolonen. Kruisresistentie binnen de fluoroquinolonen groep van antibiotica is gebruikelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enrofloxacin wordt na toediening via het drinkwater aan pluimvee snel en zeer goed geabsorbeerd met een biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%. De maximale plasmaconcentratie van 2 mg/l worden bereikt binnen 1,5 uur na één enkele bolus van 10 mg/kg lichaamsgewicht met een totale systemische beschikbaarheid van 14,4 mg.uur/l.

Enrofloxacin wordt uit het lichaam geëlimineerd met een totale lichaamsklaring van 10,3 ml/min/kg. Bij continue toediening via het drinkwater (herhaalde toediening) worden steady-state concentraties van 0,5 mg (kalkoenen) tot 0,8 mg (kippen) enrofloxacin per liter bereikt. Een groot gemiddeld distributievolume (5 l/kg) wijst op een goede weefselpenetratie van enrofloxacin. Concentraties in doelweefsels zoals longen, lever, nieren, darmen en spierweefsel zijn veel hoger dan de plasmaconcentraties. Bij pluimvee wordt enrofloxacin slecht gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet ciprofloxacin (ongeveer 5%). Enrofloxacin wordt uit het lichaam geëlimineerd met een halfwaardetijd van 6 uur. De eiwitbinding bij pluimvee is ongeveer 25%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol
Kaliumhydroxide
Gezuiverd water.

6.2 Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, moet het middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopsverpakking: 4 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 12 weken.
Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens de instructies: 24 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit diergeneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

100 ml, 500 ml en 1.000 ml flessen van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met een HDPE-inzetstuk en een polypropyleenschroefsluiting.

5.000 ml HDPE-trommel met een aluminium-HDPE-verzegeling en een HDPE-schroefsluiting.

De containers worden geleverd met een gegradeerd polypropyleenmaatbekertje

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal aan te vullen

{Naam en adres}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal aan te vullen

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGSVERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationaal aan te vullen

<Datum van eerste verlening van de vergunning:> <{DD/MM/JJJJ}><{DD maand JJJJ }>.

<Datum van hernieuwing van de vergunning:> <{DD/MM/ JJJJ }><{DD maand JJJJ }>.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationaal aan te vullen

{MM/ JJJJ }

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Nationaal aan te vullen

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos (voor PE-fles van 100 ml)

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

“Productnaam” (nationaal aan te vullen)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Eén ml *“Productnaam” (nationaal aan te vullen)* bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 100 mg

Hulpstof(fen)

Benzylalcohol 14 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater.
Heldere, gelige oplossing.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 ml
500 ml
1.000 ml
5.000 ml

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Kip, kalkoen en konijn.

6. INDICATIE(S)

Gelieve zorgvuldig de bijsluiter te lezen voor gebruik.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Via het drinkwater. Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD

Wachttijd:

Kippen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Kalkoenen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Konijnen: vlees en slachtafval: 15 dagen.

Niet toegestaan voor gebruik bij vogels die eieren produceren voor humane consumptie.

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Waarschuwingen voor de veiligheid van de gebruiker:

- Mensen met een bekende overgevoeligheid voor (fluoro)quinolonen dienen contact met dit product te vermijden.
- Vermijd contact met de huid en de ogen.
- Spoel spatten op de huid of in de ogen onmiddellijk af met water.
- Was handen en blootgestelde huid na gebruik.
- Eet, drink of rook niet tijdens gebruik van het product.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

Na afname van de eerste dosis het product binnen 12 weken gebruiken.

Gooi ongebruikt materiaal weg.

Water met geneesmiddel moet dagelijks worden bereid. Als er 24 uur na bereiding nog water met geneesmiddel overblijft, moet dat worden weggegooid.

De datum van eerste afname moet op het etiket worden vermeld.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Nationaal aan te vullen.

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal aan te vullen.

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Etiket****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

“Productnaam” (nationaal aan te vullen)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Eén ml *“Productnaam” (nationaal aan te vullen)* bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 100 mg

Hulpstof(fen)

Benzylalcohol 14 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater.
Heldere, gelige oplossing.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 ml
500 ml
1.000 ml
5.000 ml

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Kip, kalkoen en konijn.

6. INDICATIE(S)

Gelieve zorgvuldig de bijsluiter te lezen voor gebruik.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Via het drinkwater. Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD

Wachttijd:

Kippen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Kalkoenen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Konijnen: vlees en slachtafval: 15 dagen.

Niet toegestaan voor gebruik bij vogels die eieren produceren voor humane consumptie.

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Waarschuwingen voor de veiligheid van de gebruiker:

- Mensen met een bekende overgevoeligheid voor (fluoro)quinolonen dienen contact met dit product te vermijden.
- Vermijd contact met de huid en de ogen.
- Spoel spatten op de huid of in de ogen onmiddellijk af met water.
- Was handen en blootgestelde huid na gebruik.
- Eet, drink of rook niet tijdens gebruik van het product.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

Na afname van de eerste dosis het product binnen 12 weken gebruiken.

Gooi ongebruikt materiaal weg.

Water met geneesmiddel moet dagelijks worden bereid. Als er 24 uur na bereiding nog water met geneesmiddel overblijft, moet dat worden weggegooid.

De datum van eerste afname moet op het etiket worden vermeld.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Nationaal aan te vullen.

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal aan te vullen.

17. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Lot: {nummer}

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER VOOR:

“Productnaam”

Nationaal aan te vullen.

**1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN EN NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR DE FABRICATIE DIE VERANTWOORDELIJK IS VOOR
HET VRIJGEVEN VAN DE PARTIJ, INDIEN VERSCHILLEND**

Nationaal aan te vullen.

<Houder van de vergunning voor het in de handel brengen <en fabrikant die verantwoordelijk is voor het vrijgeven van de partij

<Fabrikant die verantwoordelijk is voor het vrijgeven van de partij:>

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

“Productnaam” (nationaal aan te vullen)

**3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN OVERIGE
BESTANDDE(E)L(EN)**

Eén ml *“Productnaam” (nationaal aan te vullen)* bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 100 mg

Hulpstof(fen)

Benzylalcohol 14 mg.

4. INDICATIE(S)

Behandeling van infecties van de luchtwegen en het spijsverteringskanaal veroorzaakt door de volgende bacteriën die gevoelig zijn voor enrofloxacin:

Kippen die geïnfecteerd zijn met

Mycoplasma gallisepticum,

Mycoplasma synoviae,

Avibacterium paragallinarum,

Pasteurella multocida,

Escherichia coli;

Kalkoenen die geïnfecteerd zijn met

Mycoplasma gallisepticum,

Mycoplasma synoviae,

Pasteurella multocida,

Escherichia coli.

Konijnen

Voor de behandeling van infectieziekten veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en bacteriële enteritis veroorzaakt door een infectie met *E. coli*.

Enrofloxacin moet worden gebruikt als de klinische ervaring, waar mogelijk ondersteund door onderzoek van de gevoeligheid van de oorzakelijke kiem, erop wijst dat enrofloxacin de geschiktste werkzame stof is.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken voor profylaxe.

Niet gebruiken als er resistentie/kruisresistentie tegen (fluoro)quinolonen optreedt.

Niet gebruiken in geval van bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere (fluoro)quinolonen of een van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiting worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Kip, kalkoen en konijn.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Kippen en kalkoenen

10 mg enrofloxacin/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Behandeling gedurende 3-5 opeenvolgende dagen; gedurende 5 opeenvolgende dagen bij menginfecties en chronische progressieve vormen. Als geen klinische verbetering wordt verkregen binnen 2-3 dagen, moet een alternatieve antimicrobiële behandeling worden overwogen op basis van gevoeligheidstesten.

Via het drinkwater. Zorg er altijd voor dat de volledige toegediende dosis wordt ingenomen. Het water met geneesmiddel moet elke dag vers worden bereid net voor toediening aan de dieren. Er moet medicatie in het drinkwater worden gedaan tijdens de hele behandelingsperiode en er mag geen andere waterbron voorhanden zijn. Bepaal het lichaamsgewicht van de vogels zo nauwkeurig mogelijk om onderdosering te voorkomen.

Gebruik alleen verse vooroplossingen die elke dag voor de start van de behandeling worden bereid. Pompsystemen moeten constant worden gecontroleerd om een correcte toediening van medicatie te verzekeren. Ledig het watersysteem en vul het met water met geneesmiddel voor de behandeling wordt gestart.

Bereken de dagelijkse hoeveelheid (ml) "*Productnaam*" (*nationaal aan te vullen*) die vereist is voor de behandelingsperiode, als volgt:

Totaal aantal vogels x gemiddeld lichaamsgewicht in kg x 0,1 = totaal volume (ml) per dag

“Productnaam” (nationaal aan te vullen) kan direct in de hoofdtank worden gedruppeld of kan worden toegediend via een waterverdeelpomp.

Konijnen

10 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Bereken de dagelijkse hoeveelheid (ml) “Productnaam” (nationaal aan te vullen) die vereist is voor de behandelingsperiode, als volgt:

Totaal aantal konijnen x gemiddeld lichaamsgewicht in kg x 0,1 = totaal volume (ml) per dag

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor kippen en kalkoenen, zie rubriek 8.

10. WACHTTIJD

Kippen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Kalkoenen: vlees en slachtafval: 3 dagen.

Konijnen: vlees en slachtafval: 15 dagen.

Niet toegestaan voor gebruik bij vogels die eieren produceren voor humane consumptie;

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

11. SPECIALE VOORZORGEN BIJ BEWAREN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Gebruik dit diergeneesmiddel niet na de vervaldatum vermeld op de verpakking.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 12 weken.

De datum van eerste afname moet op het etiket worden genoteerd.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Wanneer het product wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Het gebruik van fluoroquinolonen dient te worden beperkt tot behandeling van aandoeningen, die slecht hebben gereageerd op andere groepen antimicrobiële middelen of waarvan een slechte reactie wordt verwacht.

Sinds enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor gebruik bij pluimvee, is de gevoeligheid van *E. coli* voor fluoroquinolonen op grote schaal gedaald en zijn er resistente kiemen opgedoken. In de EU werd resistentie ook gerapporteerd bij *Mycoplasma synoviae*.

Waar mogelijk dienen fluoroquinolonen uitsluitend te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstesten.

Wanneer het product anders wordt gebruikt dan aangegeven kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen fluoroquinolonen verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere fluoroquinolonen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van fluoroquinolonen tijdens de groeifase gecombineerd met een sterke en langdurige toename van de inname van drinkwater en dus van werkzame stof, mogelijk door hoge temperaturen, zou gepaard kunnen gaan met beschadiging van het gewrichtskraakbeen.

Er werden geen klinische bijwerkingen waargenomen bij kippen en kalkoenen die werden behandeld met doseringen die respectievelijk tot 10 en 6 keer hoger lagen dan de therapeutische dosering.

In vitro werd antagonisme aangetoond bij combinatie van fluoroquinolonen met bacteriostatische antimicrobiële middelen zoals macroliden en tetracyclines en fenicolen. Gelijktijdig gebruik van stoffen die aluminium of magnesium bevatten, kan de absorptie van enrofloxacin verminderen.

Waarschuwingen voor de veiligheid van de gebruiker:

- Mensen met een bekende overgevoeligheid voor (fluoro)quinolonen dienen contact met dit product te vermijden.
- Vermijd contact met de huid en de ogen.
- Spoel spatten op de huid of in de ogen onmiddellijk af met water.
- Was handen en blootgestelde huid na gebruik.
- Eet, drink of rook niet tijdens gebruik van het product.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikt diergeneesmiddel of restanten hiervan dienen te worden verwijderd in overeenstemming met de lokale vereisten.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Nationaal aan te vullen.

15. OVERIGE INFORMATIE

Flessen met 100, 500, 1.000 en 5.000 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Bijlage IV

Voorwaarden bij de handelsvergunning

De nationale bevoegde instanties zullen erop toezien dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen voldoen aan de volgende voorwaarden:

- De vergunninghouders moeten het doseringsregime voor konijnen onderbouwen, daarbij rekening houden met de huidige MIC-distributie voor de doelpathogenen en de variabiliteit van de farmacokinetiek als gevolg van de toediening van enrofloxacin via het drinkwater aan groepen konijnen onder veldomstandigheden, en met als doel een duurzame effectieve behandeling.
- Er dienen residuepletie-onderzoeken te worden ingediend voor een voorgesteld nieuw doseringsregime. Een doseringsregime korter of lager dan de huidige 10 mg/kg gedurende 5 dagen moet worden onderbouwd met behulp van nieuwe klinische gegevens.

De resultaten van deze onderzoeken mogen niet later dan 18 maanden na het besluit van de Commissie over deze verwijzingsprocedure ter beoordeling worden ingediend bij de desbetreffende autoriteiten.