

Bilaga I

Lista på namn, läkemedelsformer, styrkor av det veterinärmedicinska läkemedlet, djurslag, karenstid, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Karenstid
Belgien	BAYER SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) BELGIEN	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	3 dagar Får ej användas på höns som producerar ägg för humankonsumtion
Bulgarien	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	Kyckling: 3 dagar Kalkon: 3 dagar
Cypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril oral solution 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Gödkyckling, avelsdjur och kalkon	3 dagar
Danmark	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril Vet. Oral opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Fjäderfä, icke äggläggande	3 dagar
Frankrike	Bayer Sante 220 Avenue De La Recherche 59120 Loos FRANKRIKE	Baytril 10 % Solution Buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	4 dagar Får ej användas på fåglar som producerar ägg för humankonsumtion
Tyskland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	Kyckling: 3 dagar Får ej användas på äggläggande höns Kalkon: 3 dagar Får ej användas på äggläggande kalkon

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Karenstid
Grekland	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling (gödkyckling, unghöns) och kalkon	3 dagar Får ej användas på höns som producerar ägg för humankonsumtion
Ungern	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50. 1123 Budapest UNGERN	Baytril 10 % belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	3 dagar Får ej användas på äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion
Irland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 IRLAND	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	Fåglar får ej slaktas för humankonsumtion under behandlingen. Kyckling får ej slaktas för humankonsumtion förrän 3 dagar efter sista behandlingen. Kalkon får ej slaktas för humankonsumtion förrän 3 dagar efter sista behandlingen.
Italien	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIEN	Baytril 10% OL Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling (exklusive äggläggande höns), kalkon och kanin	Kyckling och kalkon: 3 dagar Kanin: 15 dagar Får ej administreras till djur som producerar ägg för humankonsumtion.
Italien	Bayer S.p.a. Viale Certosa 130 I-20156 Milan ITALIEN	Baytril 10% Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling (exklusive äggläggande höns) och kalkon	3 dagar Får ej administreras till djur som producerar ägg för humankonsumtion.

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Karenstid
Nederländerna	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht NEDERLÄNDERNA	Baytril 10% Orale Oplossing voor kippen kalkoenen	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	Kyckling: 3 dagar Kalkon: 4 dagar
Portugal	BAYER PORTUGAL, SA Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide PORTUGAL	BAYTRIL 10% SOLUÇÃO ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Fjäderfä (kyckling, kalkon)	Kyckling: 7 dagar Kalkon: 10 dagar Får ej administreras till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.
Rumänien	BAYER HEALTH CARE AG 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	Kyckling, kalkon: 3 dagar Får ej användas på fjäderfä som producerar ägg för humankonsumtion.
Slovenien	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana SLOVENIEN	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Kyckling och kalkon	Kyckling: 3 dagar Kalkon: 3 dagar
Sverige	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen TYSKLAND	Baytril® vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Fjäderfä	3 dagar Får ej användas på fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Karenstid
Storbritannien	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA STORBRITANNIEN	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	oral lösning	Fjäderfä (specifikt gödkyckling, gödkyckling för avel och unghöns som uppföds för äggläggning) och kalkon	Skall inte ges till blivande värpfåglar inom 14 dagar före äggläggningens början. Kyckling: 8 dagar Får ej användas på fåglar som producerar ägg för humankonsumtion. Kalkon: 8 dagar

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Baytril 10 procent oral lösning och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Baytril 10 procent oral lösning och associerade namn innehåller 100 mg enrofloxacin per ml oral lösning för användning i dricksvatten. Baytril 10 procent oral lösning och associerade namn är veterinärmedicinska läkemedel som har godkänts för användning till djurslagen kycklingar, kalkoner och kaniner för behandling av infektioner i luftvägarna och matsmältningskanalen orsakade av identifierade enrofloxacin-känsliga bakterier.

Den 15 oktober 2010 skickade Storbritannien en hänskjutningsanmälan i enlighet med artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, till CVMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten för Baytril 10 procent oral lösning och associerade namn. Storbritannien hänsköt ärendet till följd av avvikande nationella beslut inom EU-länderna som medfört avvikelser i produktinformationen för Baytril 10 procent oral lösning och associerade namn.

De områden som främst behöver harmoniseras i de befintliga produktresuméerna gäller

- djurslag,
- indikationer,
- dosering,
- karenstid,
- användarsäkerhetsvarningar,
- hållbarhet.

2. Diskussion om tillgängliga data

2.1. Djurslag, indikationer och dosering

Kycklingar och kalkoner

Innehavarna av godkännande för försäljning bekräftade att inget godkännande för försäljning av läkemedlet beträffande användning till kycklingar eller kalkoner har återkallats, avslagits, upphävts eller tillfälligt upphävts i någon medlemsstat.

Inte alla indikationer togs med i produktinformationen för alla medlemsstater. Innehavarna av godkännande för försäljning enades om att ta bort följande indikationer från produktinformationen antingen till följd av bristen på stödjande data och/eller för att indikationerna inte var förenliga med en ansvarsfull användning av fluorokinoloner: *Salmonella*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella*, *Erysipelothrix rhusiopathae*.

Tillfredsställande data har lämnats in till stöd för användningen av enrofloxacin vid den föreslagna harmoniserade dosen för att behandla *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* och *Mycoplasma synoviae* hos kycklingar, liksom *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Pasteurella multocida* hos kalkoner.

Även om de flesta medlemsstater hade angett en dosering på 10 mg/kg för kycklingar och kalkoner så varierade doseringen från 2,5 mg/kg kroppsvikt till 10 mg/kg kroppsvikt och varaktigheten från 3 till 10 dagar. Av de inlämnade uppgifterna är det dock inte möjligt att bestämma den optimala

doseringen för behandling av *Escherichia coli* hos varken kycklingar eller kalkoner. Beträffande kycklingar är de inlämnade EU-studierna omkring 25 år gamla, endast utförda för att studera experimentella infektioner och på en tid när den minsta inhiberande koncentrationen (MIC) av *E. coli* var betydligt lägre än dagens MIC av *E. coli*. I studier där dosen kunde beräknas i mg/kg verkade det som om en högre dos var effektivare för behandling av *E. coli*, även om en dos på cirka 10 mg/kg kroppsvikt var effektiv som metafylax. I allmänhet gav resultaten av de ytterligare studier som lämnats in för kalkoner stöd för den föreslagna dosen på 10 mg/kg kroppsvikt. Men då endast begränsade uppgifter är tillgängliga om behandling av *E. coli* hos denna mindre vanligt förekommande art, och extrapolation görs från uppgifterna för kycklingar, återstår ändå vissa problem. Innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahöll en grundläggande PK/PD-analys för enrofloxacin/*E. coli*, men denna gav vaga stöd för dosen 10 mg/kg kroppsvikt och tydde dessutom på att en högre dos kunde vara att föredra.

Det finns inte tillräckliga data för att antingen bestämma den optimala dosen för behandling eller för att föreslå en alternativ dos för fjäderfä, och nya studier krävs. Det måste dock vägas in att samtidigt som *E. coli* från fjäderfä ofta är resistent mot antimikrobiella förstahandsmedel så är fluorokinoloner kända som kritiskt viktiga veterinärmedicinska antimikrobiella medel vid behandling av septikemi av kolibacillos och kronisk respiratorisk sjukdom hos detta djurslag, och det är viktigt att behålla denna indikation i produktresumén. Efter att ha beaktat skälet till detta hänskjutningsförfarande enligt artikel 34, som är harmonisering av produktresuméerna, föreslog därför CVMP att den högsta dosen av enrofloxacin på 10 mg/kg under 3–5 dagar skulle harmoniseras för både kycklingar och kalkoner, vilket också är den godkända dosen i de flesta medlemsstater. Detta förfarande innebär att CVMP menar att en effektiv behandling bör hållas tillgänglig för *E. coli*, men att det i framtiden kommer att behöva tas fram nya data för att optimera doseringen för alla läkemedel som innehåller enrofloxacin för oral administrering till fjäderfä.

Kaniner

Kaniner ingår som ett djurslag endast i produktinformationen för Italien. Innehavarna av godkännande för försäljning bekräftade att inget godkännande för försäljning av läkemedlet beträffande användning till kaniner har återkallats, avslagits, upphävts eller tillfälligt upphävts i någon medlemsstat.

Vad gäller indikationerna för *P. multocida* och *E. coli* lämnade innehavarna av godkännandet för försäljning in provokationsstudier och minimala fältdata från 20 år gamla studier. Enligt provokationsstudierna skulle en dos på 10 mg/kg kroppsvikt vara effektivare än den föreslagna dosen på 5 mg/kg kroppsvikt, särskilt vid behandling av akutfall. Dessutom accepterade CVMP en ökning till 10 mg/kg kroppsvikt under 5 dagar för detta djurslag, till följd av farhågorna att underdosering kunde främja utvecklingen av antimikrobiell resistens, för att behålla denna mindre vanligt förekommande art i produktinformationen. Detta är också förenligt med dosen för denna art/indikation i produktresumén för andra jämförbara EU-godkända läkemedel.

Det erkändes dock att uppgifterna till stöd för den ökade doseringen är svaga, varför ett villkor bör införas i godkännandena för försäljning med krav på nya data för att bekräfta doseringen för detta djurslag.

Eftersom det för indikationen *Bordetella* endast tillhandahålls MIC-data och minimala fältdata om en blandinfektion, bör denna indikation inte ingå i produktinformationen.

Säkerhet för djurslaget

Riskerna för att använda detta medel har belysts för kycklingar och kalkoner genom två heltäckande och aktuella referenser. Slaktkycklingar uppvisade god klinisk tolerans för doser upp till 100 mg/kg kroppsvikt under 5 dagar eller 30 mg/kg kroppsvikt under 3 veckor. Vid doser ≥ 50 mg/kg kroppsvikt/dag som administrerades under 5 dagar sågs histologiska bevis för en

skadlig effekt på ledbrösket hos slaktkycklingar, medan benlesioner bara inträffade kliniskt hos kycklingar och kalkoner vid doser > 100 mg/kg som administrerades \geq 5 dagar. Enligt referenslitteraturen var administrering av den föreslagna dosen säker under den föreslagna dosperioden.

Baytril 10 procent oral lösning vid en dos på 100 ppm (cirka 10 mg/kg) under 6 dagar och upprepat efter 3 dagars intervall visade sig vara säkert för användning hos 30 dagar gamla kaniner, hos honor vid parningen och 15 dagar efter parningen och under digivningen. Dessutom tillhandahåller data från provokationsstudierna bevis för att kaniner tolererar en dos på 10 mg/kg kroppsvikt under 5 dagar.

Det finns inga bevis för kondrotoxicitet hos kycklingar, kalkoner eller kaniner från periodiska säkerhetsrapporter de senaste 10 åren.

Antimikrobiell resistens

CVMP hyste farhågor över referenser som lyfte fram uppkomst av resistentastammar av *M. synoviae* både under experimentella förhållanden (Le Carrou et al ⁽¹⁾, 2006) och från kommersiellt hållna fjäderfän i Nederländerna (Landman ⁽²⁾, 2008). Det är dock inte lätt att hitta bevis för en utbredd resistens inom EU eller bristande effekt av dosen vid behandling av mykoplasmos.

Enligt de referenser som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning har resistenstalen hos *E. coli* från kycklingar och kalkoner rapporterats som låga. Enligt Efsa/ECDC-rapporten ⁽³⁾ (2012) beskrivs emellertid resistensen mot ciprofloxacin i indikator *E. coli*-isolat från kycklingar som måttlig till hög med en andel på 47 procent, även om resistensen i denna rapport bygger på epidemiologiska begränsningsvärden för icke-patogena stammar. I ett aktuellt underlag av de Jong et al ⁽⁴⁾, 2012, citeras data från European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals (EASSA) som samlats in från EU-länder. Den kliniska resistensen hos *E. coli* i kycklingar mot ciprofloxacin låg på 1,9 procent under perioden 1999–2000, ökade under perioden 2002–2003 och nådde 5,9 procent under perioden 2005–2006. Enligt underlaget var orsaken till de höga värdena för 2005–2006 den höga resistensnivån i Spanien (24 procent), som inte ingick i värdena för 1999–2000. I detta underlag bedömdes klinisk resistens mot brytpunkten definierad av Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) för ciprofloxacin på \geq 4 mg/l. De sänkta känsligheterna hos *E. coli* mot ciprofloxacin baserat på en epidemiologisk begränsning på 0,06 mg/l låg på 19,3 procent under 1999–2000 och 33,5 procent under 2005–2006.

Innehavarna av godkännande för försäljning har utfört en grundläggande PK/PD-analys av *E. coli*, men utan att hänsyn tagits till en antimutant doseringsstrategi eller till möjligheten att sortera ut resistentastammar av betydelse för folkhälsan (*Campylobacter*, *Salmonella*).

Vissa farhågor kvarstår beträffande doseringarna för alla djurslag, och huruvida dessa är optimala vad gäller minimering av risken för att utveckla antimikrobiell resistens.

Miljöriskbedömning

Riskerna för miljön har tidigare bedömts för en dos på 10 mg/kg kroppsvikt under 10 efterföljande dagar till slaktkycklingar. Beräkningar på slaktkycklingar ger den högsta exponeringen av miljön (PEC_{soil} 887 µg/kg). Förutsatt att detta PEC_{soil} inte överskrids så kommer exponeringen av miljön

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

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

⁽³⁾ Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet och Europeiskt centrum för förebyggande och kontroll av sjukdomar; 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. Finns på internet: 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.

för enrofloxacin inte att öka, och medlet förväntas inte utgöra någon risk för miljön. Denna exponering av miljön genom medlets användning till kycklingar (PEC_{soil} 887 $\mu\text{g}/\text{kg}$) är större än exponeringen från behandlingen av kaniner vid den nya föreslagna dosen på 10 mg/kg under 5 dagar (PEC_{soil} 361 $\mu\text{g}/\text{kg}$). I denna situation täcker bedömningen för slaktkycklingar också användningen av medlet till kaniner, då kaniner är en mindre vanligt förekommande art, varför riskbedömningen kan stanna vid fas 1.

2.2. Karenstider

Innehavarna av godkännande för försäljning har inte lämnat in tillräckliga data om resthaltseliminering för att en vetenskapligt bestämd karenstid ska kunna fastställas för antingen kalkoner eller kaniner. De tillhandahållna uppgifterna om resthaltselimineringstakten hos kycklingar var heller inte i linje med normerna, men ansågs tillräckliga för detta förfarande för att fastställa en 3 dagars köttkarenstid för kycklingar. Studien utfördes med två slag av kycklingar, en snabbväxande och en med långsammare tillväxt, vilka tillsammans täcker de olika kycklingar som används för livsmedel i Europa. Den första tidpunkten där alla resthalter låg under respektive gränsvärden för högsta tillåtna resthalter hos fåglarna med långsammare tillväxt var vid 3 dagar efter sista behandlingen, en dag efter fåglarna med snabbare tillväxt. Denna studie ansågs tillräcklig för att användas för att fastställa en 3 dagars karenstid för kalkoner, genom extrapolering från uppgifterna om kycklingar. Därför kan en 3 dagars karenstid antas för den harmoniserade produktinformationen för både kycklingar och kalkoner. Detta överensstämmer med den karenstid som har varit gällande i de flesta medlemsstater, där medlet har varit godkänt i många år.

Det finns inte tillräckligt med data för att fastställa en vetenskapligt bestämd karenstid för kaniner, men de begränsade tillgängliga uppgifterna visar att den första tidpunkten där alla resthalter låg under CVMP:s gränsvärden för högsta tillåtna resthalter var vid 2 dagar efter sista behandlingen. Då de tillgängliga uppgifterna var inkonklusiva och då CVMP dessutom fann att dosen bör ökas för detta djurslag, föreslås ett pragmatiskt tillvägagångssätt med bibehållen aktuell karensperiod på 15 dagar eftersom detta säkerställer konsumentens säkerhet med tanke på den snabba elimineringen hos fjäderfä och kaniner.

Enrofloxacin har inte ett gränsvärde för högsta tillåtna resthalter för ägg, varför fåglar som lägger ägg som ska konsumeras av människa inte får behandlas med Baytril 10 procent oral lösning och dess associerade namn.

2.3. Användarriskbedömning

Innehavarna av godkännande för försäljning har tillhandahållit en användarriskbedömning som, även om den inte helt följer de aktuella riktlinjerna om användarsäkerhet för veterinärmedicinska läkemedel (EMA/CVMP/543/03-Rev.1) ⁽⁵⁾, ändå täcker de främsta riskerna med detta medel, och kan användas för att bestämma vilka användarsäkerhetsvarningar som ska förekomma på produktinformationen. Riskerna i samband med medlets användning är utvecklingsreaktioner som inte kommer att framgå vid de förmodat låga olycksrelaterade exponeringsnivåerna.

2.4. Hållbarhet

Läkemedlet uppvisar god fysisk och kemisk stabilitet under en 48 månader lång förvaringsperiod, och uppgifterna stödjer den föreslagna hållbarheten i 48 månader utan särskilda förvaringsanvisningar.

⁽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

Datapaketet stödjer en 12 veckor lång hållbarhetstid under användning och en 24 timmar lång hållbarhetstid efter utspädning.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Läkemedlet har visat sig effektivt vid behandling av *E. coli*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma gallisepticum* och *Mycoplasma synoviae* hos kycklingar, liksom av *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Pasteurella multocida* hos kalkoner.

Även om vissa farhågor fortfarande kvarstår över att dosen kanske inte är optimal för behandling av *E. coli*, liksom vad gäller begränsning av risken för att utveckla antimikrobiell resistens, är det känt att enrofloxacin är av avgörande betydelse för behandlingen av kolibacillos hos fjäderfä. Därför, och med hänsyn till ramen för detta hänskjutningsförfarande enligt artikel 34, kan indikationen kvarstå i den harmoniserade produktresumén.

Vad gäller indikationerna för *P. multocida* och *E. coli* hos kaniner fann man att nytta-riskförhållandet för denna mindre vanligt förekommande art skulle förbli positivt efter en ökning av dosen. Emellertid bör ett villkor införas i godkännandena för försäljning om att det krävs nya data för att bekräfta dosen för detta djurslag.

Läkemedlet tolereras väl hos djurslagen och uppvisar en låg risk för användare och miljön vid användning i enlighet med de harmoniserade varningarna i produktresumén. Tillräckliga karensperioder har fastställts för att säkerställa konsumentssäkerheten.

I den föreslagna produktresumén ingår varningarna om återhållsam användning av fluorokinoloner till livsmedelsproducerande djur i linje med CVMP:s diskussionsunderlag från 2006 ⁽⁶⁾. Genom att begränsa läkemedlets användning ska dessa varningar minimera den potentiella effekten på människors och djurs hälsa genom antimikrobiell resistens.

CVMP har föreslagit ytterligare ändringar av varningarna för resistensen i avsnitt 4.5 i produktresumén (särskilda försiktighetsmått). En varning ingår i avsnitt 4.10 i produktresumén (överdosering) för de potentiella effekterna av överdosering av fluorokinoloner på brosket under tillväxtfasen. Användarsäkerhetsvarningar ingår i produktinformationen.

Det veterinärmedicinska läkemedlet har rätt beredning och den harmoniserade hållbarheten är korrekt för att säkerställa att kvaliteten upprätthålls under användning.

Det totala nytta-riskförhållandet för detta läkemedel anses positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III) och förutsatt att villkoren som påverkar godkännandena för försäljning beaktas (se bilaga IV).

⁽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

Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Skälen är följande:

- CVMP fann att hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP granskade sammanfattningen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln från innehavarna av godkännandet för försäljning och beaktade samtliga inlämnade data.

CVMP har därför rekommenderat ändring i godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Baytril 10 procent oral lösning och associerade namn (se bilaga I).

Villkoret för godkännandena för försäljning finns beskrivet i bilaga IV.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

”Produktnamn” (ska kompletteras nationellt)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml ”Produktnamn” (ska kompletteras nationellt) innehåller:

Aktiv substans:

Enrofloxacin 100 mg ;

Hjälpämnen:

Bensylalkohol 14 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för användning i dricksvatten.
Klar gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Kyckling, kalkon och kanin.

4.2 Indikationer, specificera djurslag

Behandling av infektioner i luftvägarna och magtarmkanalen orsakade av följande bakterier som är känsliga för enrofloxacin:

Kyckling

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

Kalkon

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

Kanin

För behandling av infektionssjukdomar orsakade av *Pasteurella multocida* och bakteriell enterit orsakad av *E. coli*-infektion.

Enrofloxacin ska användas där klinisk erfarenhet, om möjligt understödd av känslighetstest av orsakande organism, indikerar att enrofloxacin är lämpligt val av aktiv substans.

4.3 Kontraindikationer

Skall inte användas som profylax.

Skall inte användas då det är känt att resistens/korsresistens för (fluoro)kinoloner förekommer.

Skall inte användas vid överkänslighet mot aktiv substans, andra (fluoro)kinoloner eller mot något hjälpämne.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga kända.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Officiella och lokala riktlinjer beträffande korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

Användandet av fluorkinoloner bör reserveras för kliniska fall som tidigare har svarat dåligt, eller förväntas svara dåligt på annan antibakteriell behandling.

Eftersom enrofloxacin först blev godkänt för användning hos fjäderfä har en utbredd minskning av känslighet hos *E. coli* för fluorokinoloner uppkommit och det förekommer resistenta organismer.

Resistens har också rapporterats hos *Mycoplasma synoviae* i EU.

Om möjligt bör fluorkinoloner endast användas efter utförd resistensundersökning.

Annan användning av produkten än vad som anges i produktresumén kan öka prevalensen av bakterier resistenta mot fluorokinoloner och kan minska behandlingseffekten av andra fluorokinoloner på grund av risken för korsresistens.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för (fluoro)kinoloner skall undvika kontakt med läkemedlet.

Undvik kontakt med hud och ögon.

Skölj omedelbart bort eventuella stänk på hud eller i ögon med vatten.

Tvätta händerna och bar hud efter användning.

Ät, drick eller rök inte under användning av produkten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Inga kända.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Skall inte ges till äggläggande honor som producerar ägg för humankonsumtion.

Skall inte ges till blivande värpfåglar inom 14 dagar före äggläggningens början.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro påvisades en antagonism när fluorokinoloner kombinerades med bakteriostatiska antimikrobiella medel såsom makrolider eller tetracykliner och fenikoler. Samtidigt användande av substanser som innehåller aluminium eller magnesium kan försämra absorptionen av enrofloxacin.

4.9 Dos och administreringsätt

Kyckling och kalkon

10 mg enrofloxacin/kg kroppsvikt per dag under 3-5 på varandra följande dagar.

Behandling under 3-5 på varandra följande dagar; under 5 på varandra följande dagar vid blandinfektioner och kroniska progressiva former. Om ingen klinisk förbättring sker inom 2-3 dagar bör alternativ antimikrobiell behandling baserad på känslighetstest övervägas.

Administreras via dricksvattnet. Kontrollera alltid att hela dosen har intagits. Det medicinerade vattnet ska tillredas varje dag precis innan det ges till djuren. Dricksvattnet måste vara medicinerat genom hela behandlingsperioden och ingen annan vattenkälla ska finnas tillgänglig. Bestäm fåglarnas kroppsvikt så noggrant som möjligt för att undvika underdosering.

Använd endast färska pre-lösningar som förberetts varje dag innan behandling. Pumpsystem ska kontrolleras kontinuerligt för att försäkra en korrekt medicinering. Töm vattensystemet och fyll det med medicinerat vatten innan behandlingen påbörjas.

Räkna ut den dagliga volymen (ml) av "*Produktnamn*" (*ska kompletteras nationellt*) som krävs för behandlingsperioden på följande sätt:

[Totalt antal fåglar] x [Genomsnittlig kroppsvikt i kg] x 0,1 = Total volym (ml) per dag

"*Produktnamn*" (*ska kompletteras nationellt*) kan tillsättas direkt till huvudtanken eller tillföras via en vattendoseringspump.

Kanin

10 mg/kg kroppsvikt per dag under 5 på varandra följande dagar.

Räkna ut den dagliga volymen (ml) av "*Produktnamn*" (*ska kompletteras nationellt*) som krävs för behandlingen på följande sätt:

[Totalt antal kaniner] x [Genomsnittlig kroppsvikt i kg] x 0,1 = Total volym (ml) per dag

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Inga oönskade kliniska symptom observerades hos kycklingar och kalkoner som behandlades med doser upp till 10 respektive 6 gånger högre än terapeutisk dos.

Användning av fluorokinoloner under tillväxtfasen kombinerat med markant och långvarig ökning av dricksvattenintag, och därmed aktiv ingrediens, möjligtvis på grund av höga temperaturer, kan eventuellt vara kopplat till skada på artikulärt brosk.

4.11 Karenstid(er)

Kyckling: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kalkon: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kanin: Kött och slaktbiprodukter: 15 dagar.

Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion. Skall inte ges till blivande värpfåglar inom 14 dagar före ägglägningens början.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner.
ATCvet-kod: QJ01MA90.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Verkningsätt

Två enzymer som är essentiella för DNA-replikation och transkription, DNA-gyras och topoisomeras IV, har identifierats som de molekylära målen för fluorokinoloner. De modulerar det topologiska tillståndet hos DNA genom klyvnings- och återförslutningsreaktioner. Först klyvs båda strängarna i DNA-dubbelspiralen. Sedan förs ett avlägset DNA-segment in mellan de skapade ändarna, varpå strängarna återförsluts. Inhibering av målet orsakas av icke-kovalent bindning av fluorokinolonmolekyler till ett intermediärt tillstånd i denna sekvens av reaktioner, där DNA är klyvt men båda strängarna hålls kvar kovalent bundna till enzymerna. Replikationsgafflar och translationskomplex kan inte fortsätta förbi sådana enzym-DNA-fluorokinolonkomplex och inhiberingen av DNA- och mRNA-syntesen utlöser händelser som resulterar i snabbt läkemedelskoncentrationsberoende dödande av patogena bakterier.

Antibakteriellt spektrum

Enrofloxacin är aktivt mot många Gram-negativa bakterier, mot Gram-positiva bakterier och *Mycoplasma* spp.

In vitro känslighet har påvisats hos stammar av (i) Gram-negativa arter som *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* och *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* samt (ii) *Mycoplasma gallisepticum* och *Mycoplasma synoviae*. (Se avsnitt 4.5)

Typer av resistens och deras mekanismer

Resistens mot fluorokinoloner har rapporterats uppkomma på fem sätt, (i) punktmutationer i generna som kodar för DNA-gyras och/eller topoisomeras IV som leder till förändringar i respektive enzym, (ii) förändringar i permeabiliteten hos Gram-negativa bakterier, (iii) effluxmekanismer, (iv) plasmidmedierad resistens och (v) gyras-skyddande proteiner. Alla mekanismer leder till nedsatt känslighet hos bakterien för fluorokinoloner. Korsresistens inom fluorokinolonklassen av antimikrobiella ämnen är vanligt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Enrofloxacin administrerat via dricksvattnet till fjäderfä absorberas snabbt och mycket bra med en biotillgänglighet på ungefär 90 %. Maximal plasmakoncentration på 2 mg/L nås inom 1,5 timmar efter en bolus engångsdos av 10 mg/kg kroppsvikt med en total systemisk tillgänglighet på 14,4 mg•tim/L. Enrofloxacin elimineras från kroppen med en total kroppsclearance på 10,3 mL/min•kg. Om läkemedlet doseras kontinuerligt genom dricksvattnet (multipel dosering) nås jämviktskoncentrationer på 0,5 mg (kalkon) till 0,8 mg (kyckling) enrofloxacin per liter. En hög medeldistributionsvolym (5 L/kg) indikerar god vävnadspenetration hos enrofloxacin. Koncentrationer i målvävnad som lungor, lever, njurar, tarm och muskelvävnad överstiger kraftigt plasmakoncentrationen. Hos fjäderfä metaboliseras enrofloxacin dåligt till dess aktiva metabolit ciprofloxacin (ungefär 5 %). Enrofloxacin elimineras från kroppen med en halveringstid på 6 timmar. Proteinbindningsgraden hos fjäderfä är ungefär 25 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Kaliumhydroxid
Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 4 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 12 veckor.
Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

100 ml, 500 ml och 1 000 ml flaskor av polyeten med hög densitet (HDPE) med en insats av HDPE och ett skruvlock av polypropen.

5 000 ml behållare av HDPE med en förslutning av aluminium/HDPE och ett skruvlock av HDPE.

Ett graderat mätglas av polypropen medföljer förpackningarna.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ska kompletteras nationellt

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ska kompletteras nationellt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Ska kompletteras nationellt

Datum för första godkännande: <{DD/MM/ÅÅÅÅ}> <{DD månad ÅÅÅÅ}>
Datum för förnyat godkännande: <{DD/MM/ÅÅÅÅ}> <{DD månad ÅÅÅÅ}>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ska kompletteras nationellt
{MM/ÅÅÅÅ}

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ska kompletteras nationellt

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Papperskartong (100 ml flaska)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

"Produktnamn" (ska kompletteras nationellt)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En ml *"Produktnamn" (ska kompletteras nationellt)* innehåller:

Aktiv substans:

Enrofloxacin 100 mg

Hjälpämnen:

Bensylalkohol 14 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för användning i dricksvatten.
Klar gulaktig lösning.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

100 ml

5. DJURSLAG

Kyckling, kalkon och kanin.

6. INDIKATION(ER)

Läs bipacksedeln noggrant före användning.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Via dricksvattnet. Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID

Karenstid:

Kyckling: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kalkon: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kanin: Kött och slaktbiprodukter: 15 dagar.

Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.
Skall inte ges till blivande värpfåglar inom 14 dagar före äggläggningens början.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Säkerhetsanvisningar för behandlande personer:

- Personer som är överkänsliga för (fluoro)kinoloner skall undvika kontakt med läkemedlet.
- Undvik kontakt med hud och ögon.
- Skölj omedelbart bort eventuella stänk på hud eller i ögon med vatten.
- Tvätta händerna och bar hud efter användning.
- Ät, drick eller rök inte under användning av produkten.

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

Bruten/öppnad förpackning ska användas inom 12 veckor.

Kassera oanvänt material.

Medicinerat vatten ska tillredas dagligen. Medicinerat vatten som återstår 24 timmar efter tillredandet måste kasseras.

Datum då innerförpackningen öppnas bör skrivas på etiketten.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

13. TEXTEN ”FÖR DJUR” SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

För djur - receptbelagt.

14. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ska kompletteras nationellt

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ska kompletteras nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Flaska eller behållare

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

"Produktnamn" (ska kompletteras nationellt)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En ml *"Produktnamn" (ska kompletteras nationellt)* innehåller:

Aktiv substans:

Enrofloxacin 100 mg

Hjälpämnen:

Bensylalkohol 14 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för användning i dricksvatten.
Klar gulaktig lösning.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. DJURSLAG

Kyckling, kalkon och kanin.

6. INDIKATION(ER)

Läs bipacksedeln noggrant före användning.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Via dricksvattnet. **Läs bipacksedeln före användning.**

8. KARENSTID

Karenstid:

Kyckling: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kalkon: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kanin: Kött och slaktbiprodukter: 15 dagar.

Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Skall inte ges till blivande värpfåglar inom 14 dagar före äggläggningens början.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Säkerhetsanvisningar för behandlande personer:

- Personer som är överkänsliga för (fluoro)kinoloner skall undvika kontakt med läkemedlet.
- Undvik kontakt med hud och ögon.
- Skölj omedelbart bort eventuella stänk på hud eller i ögon med vatten.
- Tvätta händerna och bar hud efter användning.
- Ät, drick eller rök inte under användning av produkten.

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

Bruten/öppnad förpackning ska användas inom 12 veckor.

Kassera oanvänt material.

Medicinerat vatten ska tillredas dagligen. Medicinerat vatten som återstår 24 timmar efter tillredandet måste kasseras.

Datum då innerförpackningen öppnas bör skrivas på etiketten.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

13. TEXTEN ”FÖR DJUR” SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

För djur - receptbelagt.

14. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ska kompletteras nationellt

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

Ska kompletteras nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot: {nummer}

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL
"Produktnamn"
Ska kompletteras nationellt.

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Ska kompletteras nationellt.

<Innehavare av godkännande för försäljning <och tillverkare>>:

<Tillverkare:>

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

"Produktnamn" Ska kompletteras nationellt

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En ml "Produktnamn" (ska kompletteras nationellt) innehåller:

Aktiv substans:

Enrofloxacin 100 mg;

Hjälpämnen:

Bensylalkohol 14 mg.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Behandling av infektioner i luftvägarna och magtarmkanalen orsakade av följande bakterier som är känsliga för enrofloxacin:

Kycklingar infekterade av:

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

Kalkoner infekterade av:

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

Kaniner

För behandling av infektionssjukdomar orsakade av *Pasteurella multocida* och bakteriell tarminflammation orsakad av *E. coli*-infektion.

Enrofloxacin ska användas där klinisk erfarenhet, om möjligt understödd av känslighetstest av orsakande organism, tyder på att enrofloxacin är lämpligt val av aktiv substans.

5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas som förebyggande behandling.

Skall inte användas då det är känt att resistens/korsresistens för (fluoro)kinoloner förekommer.

Skall inte användas vid överkänslighet mot aktiv substans, andra (fluoro)kinoloner eller mot något hjälpämne.

6. BIVERKNINGAR

Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna information, tala om det för veterinären.

7. DJURSLAG

Kyckling, kalkon och kanin.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Kyckling och kalkon

10 mg enrofloxacin/kg kroppsvikt per dag under 3-5 på varandra följande dagar.

Behandling under 3-5 på varandra följande dagar; under 5 på varandra följande dagar vid blandinfektioner och kroniska fortskridande former. Om ingen klinisk förbättring sker inom 2-3 dagar bör alternativ antimikrobiell behandling baserad på känslighetstest övervägas.

Administreras via dricksvattnet. Kontrollera alltid att hela dosen har intagits. Det medicinerade vattnet ska tillredas varje dag precis innan det ges till djuren. Dricksvattnet måste vara medicinerat genom hela behandlingsperioden och ingen annan vattenkälla ska finnas tillgänglig. Bestäm fåglarnas kroppsvikt så noggrant som möjligt för att undvika underdosering.

Använd endast färsk lösningar som förberetts varje dag innan behandling. Pumpsystem ska kontrolleras kontinuerligt för att försäkra en korrekt medicinerings. Töm vattensystemet och fyll det med medicinerat vatten innan behandlingen påbörjas.

Räkna ut den dagliga volymen (ml) av "*Produktnamn*" (*ska kompletteras nationellt*) som krävs för behandlingsperioden på följande sätt:

[Totalt antal fåglar] x [Genomsnittlig kroppsvikt i kg] x 0,1 = Total volym (ml) per dag

"*Produktnamn*" (*ska kompletteras nationellt*) kan tillsättas direkt till huvudtanken eller tillföras via en vattendoseringspump.

Kanin

10 mg/kg kroppsvikt per dag under 5 på varandra följande dagar.

Räkna ut den dagliga volymen (ml) av ”Produktnamn” (ska kompletteras nationellt) som krävs för behandlingen på följande sätt:

[Totalt antal kaniner] x [Genomsnittlig kroppsvikt i kg] x 0,1 = Total volym (ml) per dag

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

För kyckling och kalkon, se avsnitt 8.

10. KARENSTID

Kyckling: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kalkon: Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar.

Kanin: Kött och slaktbiprodukter: 15 dagar.

Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Skall inte ges till blivande värpfåglar inom 14 dagar före äggläggningens början.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på förpackningen.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 12 veckor.

Datum då innerförpackningen öppnas bör skrivas på etiketten.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Officiella och lokala riktlinjer beträffande korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas. Användandet av fluorkinoloner bör reserveras för kliniska fall som tidigare har svarat dåligt, eller förväntas svara dåligt på annan antibakteriell behandling.

Eftersom enrofloxacin först blev godkänt för användning hos fjäderfå har en utbredd minskning av känslighet hos *E. coli* för fluorokinoloner uppkommit och det förekommer resistenta

(motståndskraftiga) organismer. Resistens har också rapporterats hos *Mycoplasma synoviae* i EU.

Om möjligt bör fluorkinoloner endast användas efter utförd resistensundersökning.

Annan användning av produkten än enligt instruktion kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot fluorkinoloner och det kan minska behandlingseffekten av andra fluorkinoloner på grund av risken för korsresistens.

Användning av fluorkinoloner under tillväxtfasen kombinerat med markant och långvarig ökning av dricksvattenintag, och därmed aktiv ingrediens, möjligtvis på grund av höga temperaturer, kan eventuellt vara kopplat till skada på ledbrosk.

Inga skadliga kliniska symtom observerades hos kycklingar och kalkoner som behandlades med doser upp till 10 respektive 6 gånger högre än terapeutisk dos.

In vitro påvisades en antagonism när fluorkinoloner kombinerades med bakteriostatiska antimikrobiella medel såsom makrolider eller tetracykliner och fenikoler. Samtidig användning av substanser som innehåller aluminium eller magnesium kan försämra upptaget av enrofloxacin.

Säkerhetsanvisningar för behandlande personer:

- Personer som är överkänsliga för (fluoro)kinoloner skall undvika kontakt med läkemedlet.
- Undvik kontakt med hud och ögon.
- Skölj omedelbart bort eventuella stänk på hud eller i ögon med vatten.
- Tvätta händerna och bar hud efter användning.

- Ät, drick eller rök inte under användning av produkten.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ska kompletteras nationellt

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

100, 500 och 1 000 ml flaskor eller 5 000 ml behållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Bilaga IV

Villkor för godkännandena för försäljning

Nationella behöriga myndigheter ska säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning uppfyller följande villkor:

- Innehavarna av godkännande för försäljning ska förtydliga doseringen till kaniner med hänsyn tagen till målpatogenernas aktuella MIC-distribution, variabiliteten i farmakokinetik till följd av tillförsel av enrofloxacin via dricksvattnet till grupper av kaniner under fältförhållanden och med målet att säkerställa en hållbart effektiv behandling.
- Resthaltselimineringsstudier ska tillhandahållas för alla nya doseringar som föreslås. En kortare eller lägre dosering än den aktuella på 10 mg/kg under 5 dagar måste förtydligas med nya kliniska data.

Resultaten av dessa studier ska lämnas in till relevanta myndigheter för bedömning senast 18 månader efter kommissionens beslut om detta skiljedomsförfarande.