

Annex I

Lijst met de namen, farmaceutische vormen, sterktes van het diergeneesmiddel , diersoorten, toedieningsweg, houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Oostenrijk	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Oostenrijk	Baytril 25 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten, konijnen, knaagdieren (uitgezonderd: guinea varkens, hamster), exotische dieren (reptielen, vogelsoorten), varkens (biggen, varkens < 30 kg lichaamsgewicht)
Oostenrijk	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Oostenrijk	Baytril 50 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, varkens, kalveren
Oostenrijk	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Oostenrijk	Baytril 100 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
België	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) België	Baytril 2,5%	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Katten, honden
België	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) België	Baytril Biggen	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
België	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) België	Baytril 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
België	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) België	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen
België	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) België	Baytril Swine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens
Bulgarije	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Байтрил 5% инжективен разтвор	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, varkens, honden
Cyprus	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	BAYTRIL INJECTION 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, varkens, honden
Tsjechië	BAYER s.r.o. Siemensova 2717/4 155 00 Praha 5 Tsjechië	BAYTRIL 2,5% (w/v) injekční roztok	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten
Tsjechië	BAYER s.r.o. Siemensova 2717/4 155 00 Praha 5 Tsjechië	BAYTRIL 5% (w/v) injekční roztok	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, varkens, kalveren

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Denemarken	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril Vet.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten, runderen, gevogelte, varkens
Denemarken	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril Vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten, runderen gevogelte, varkens
Finland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril 5% inj.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Katten, honden, schapen, runderen, varkens, geiten
Finland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril 10% inj.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Schapen, runderen, varkens, geiten
Frankrijk	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrijk	BAYTRIL 2,5 %	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens
Frankrijk	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrijk	BAYTRIL 5 %	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, honden
Frankrijk	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrijk	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Duitsland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Duitsland	Baytril - Das Original - 2,5% Injektionslösung für Hunde, Katzen, Schweine und Kaninchen	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varken, konijnen, honden, katten
Duitsland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Duitsland	Baytril - Das Original - 5% Injektionslösung	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen (kalveren), varkens, honden
Duitsland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee D-51373 Leverkusen Duitsland	Baytril - Das Original - 10% Injektionslösung für Rinder und Schweine	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
Griekenland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	BAYTRIL 2,5% inj.sol	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden
Griekenland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	BAYTRIL 5% inj.sol	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, runderen, varkens, honden
Hongarije	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Hongarije	Baytril 2,5% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens, konijn, honden, katten, exotische dieren (zoogdieren, vogels, reptielen)

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Hongarije	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Hongarije	Baytril 5% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, honden
Hongarije	Bayer Hungária Kft. Alkotás u. 50 1123 Budapest Hongarije	Baytril 10% injekció A.U.V.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
IJsland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril vet	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, varkens, gevogelte, honden, katten
IJsland	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, varkens, gevogelte, honden, katten
Ierland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ierland	Baytril 2.5% Oplossing voor injectie	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten, exotische dieren (kleine zoogdieren, reptielen en vogelsoorten)
Ierland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ierland	Baytril 5% Oplossing voor injectie	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, honden, katten

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Ierland	Bayer Limited Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ierland	Baytril 10% Oplossing voor injectie	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
Italië	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italië	Baytril	Enrofloxacin	25 mg/ml and 50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, honden, schapen, geiten, katten, konijnen, varkens
Italië	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italië	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten
Noorwegen	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril vet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens, runderen, honden, katten
Noorwegen	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens, runderen, honden, katten
Polen	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril 2,5% inj., 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów i kotów	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Polen	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril 5% inj., enrofloksacyna 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	BAYTRIL 2,5% solução injectável	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 5% solução injectável	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, runderen, varkens
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% solução injectável	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
Roemenië	Bayer Health Care AG D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril 5%	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, varkens, honden
Roemenië	Bayer Health Care AG D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Slowakije	Bayer s.r.o. Litvínovská 609/3 190 21 Praha 9 Slowakije	Baytril 2.5 %	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten
Slowakije	Bayer s.r.o. Litvínovská 609/3 190 21 Praha 9 Slowakije	Baytril 5 %	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, varkens, kalveren
Slovenië	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenië	Baytril® 5 % raztopina za injiciranje	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, varkens, honden
Slovenië	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenië	Baytril® 10 % raztopina za injiciranje	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
Spanje	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Spanje	Baytril 2.5% solución inyectable	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten en andere exotische soorten (knaagdieren, konijnen, kooivogels en reptielen (slangen, schildpadden en leguaan))
Spanje	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLOBregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Spanje	Baytril 5% solución inyectable	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, runderen, varkens

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Spanje	Bayer Hispania S.L. Avda Baix LLObregat, 3-5 08970, Saint Joan Despí Barcelona Spanje	Baytril 10% solución inyectable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
Zweden	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril®vet	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, varkens, runderen, katten
Zweden	Bayer Animal Health GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland	Baytril®vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, varkens, runderen, katten
Nederland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	Baytril Piglet 25 mg/ml inspuitbare oplossing	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens
Nederland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	BAYTRIL 2,5% INJEKTIEVLOEISTOF	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten
Nederland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	BAYTRIL 5 % INJECTIEOPLOSSING	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, honden

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Nederland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	BAYTRIL 5% INJEKTIEVLOEISTOF	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, honden
Nederland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	BAYTRIL 10 % INJECTIEOPLOSSING	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens
Nederland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	BAYTRIL INJEKTIEVLOEISTOF 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens, runderen
Verenigd Koninkrijk	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Verenigd Koninkrijk	Baytril 2.5% Oplossing voor injectie	Enrofloxacin	25 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten en exotische dieren (kleine zoogdieren, reptielen en vogelsoorten)
Verenigd Koninkrijk	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Verenigd Koninkrijk	Baytril 5% Oplossing voor injectie	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, honden, katten

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Verenigd Koninkrijk	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Verenigd Koninkrijk	Baytril 10% Oplossing voor injectie	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke evaluatie van Baytril 2,5% oplossing voor injectie, Baytril 5% oplossing voor injectie en Baytril 10% oplossing voor injectie en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Baytril 2,5% oplossing voor injectie, Baytril 5% oplossing voor injectie en Baytril 10% oplossing voor injectie en verwante namen zijn oplossingen voor injectie die respectievelijk 25 mg/ml, 50 mg/ml en 100 mg/ml enrofloxacin bevatten. Enrofloxacin is een synthetisch chemotherapeutisch middel uit de klasse van de fluorochinolon-carboxylzuurderivaten. Het heeft een antibacteriële werking tegen een breed spectrum aan Gramnegatieve en Grampositieve bacteriën. Enrofloxacin is uitsluitend bestemd voor diergeneeskundig gebruik.

Op 26 oktober 2012 zond Frankrijk in het kader van artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd, een verwijzingsbericht naar het CVMP/Europees Geneesmiddelenbureau voor Baytril 2,5% oplossing voor injectie, Baytril 5% oplossing voor injectie en Baytril 10% oplossing voor injectie en verwante namen. Frankrijk verwees de kwestie vanwege het feit dat de lidstaten (EU/EER) uiteenlopende nationale beslissingen hadden genomen, hetgeen resulteerde in discrepanties in de productinformatie voor Baytril 2,5% oplossing voor injectie, Baytril 5% oplossing voor injectie en Baytril 10% oplossing voor injectie en verwante namen.

De belangrijkste onderwerpen waarover onenigheid bestaat in de huidige productinformatie zijn:

- doelsoorten;
- indicaties;
- dosering;
- wachttijden.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Doeldiersoorten, indicaties en dosering

Kalveren (sterkte 50 mg/ml)

Rundvee (sterkte 100 mg/ml)

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma spp.* en *Histophilus somni* (sterkten 50 mg/ml en 100 mg/ml)

- *Dosering: 5 mg/kg lichaamsgewicht (lg), eenmaal daags gedurende 3 tot 5 dagen.*

De werkzaamheid tegen *M. haemolytica* en *Mycoplasma bovis* is onderbouwd met verscheidene experimentele onderzoeken waarin geïnduceerde infectie met *M. haemolytica* en *M. bovis* teweeg werd gebracht. Op basis van de verstrekte resultaten kan de werkzaamheid van de producten voor elk van deze agentia echter niet afzonderlijk worden beoordeeld omdat er alleen gegevens over *M. haemolytica* zijn verstrekt. De resultaten van de farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD-) analyse met *M. Haemolytica* waren niet volledig voorspellend voor de klinische werkzaamheid. Er werden echter verscheidene experimentele gecontroleerde onderzoeken met parenterale doses van zowel 2,5 als 5 mg/kg lichaamsgewicht (lg) uitgevoerd, maar de meer consistente gegevens van de hogere dosis werden overgelegd. Bevestigende veldonderzoeken lieten klinische werkzaamheid zien van de dosis van 5 mg/kg lg/dag en niet van de lagere dosis.

De gegevens met betrekking tot *Pasteurella* spp. zijn summier. Uit een dosisbevestigingsonderzoek en een veldonderzoek bleek klinische werkzaamheid van de dosis van 5 mg/kg Ig/dag tegen enzoötische longontsteking veroorzaakt door *M. haemolytica* en *P. multocida*. Daarnaast werd een PK/PD-analyse met dit pathogeen uitgevoerd, en dit gaf waarden die werden beschouwd als voorspellend voor klinische werkzaamheid.

Mycoplasma bovis is een micro-organisme dat moeilijk is vast te stellen en te beoordelen omdat het vaak is betrokken bij gemengde infecties. Er werden verscheidene gecontroleerde experimentele onderzoeken uitgevoerd met geïnduceerde infectie (allemaal samen met *M. haemolytica*). Uit de resultaten van deze onderzoeken bleek dat er bij de dieren sprake was van een goede klinische ontwikkeling bij de geteste doses, maar microbiologische resultaten werden niet overgelegd of ze duiden op een onvolledige eliminatie van het pathogeen.

Alle (klinische, PK/PD- en antimicrobiële resistentie-) gegevens in aanmerking nemend, was het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden aanvaard.

Van *Histophilus somni* werden alleen gevoeligheidsgegevens afkomstig uit Canada, VS en Europa verstrekt, en hieruit bleek de hoge gevoeligheid van de bacterie voor enrofloxacin. De klinische werkzaamheid van de aanbevolen dosis voor luchtweginfectie is echter niet aangetoond. Het CVMP deed daarom de aanbeveling het doelpathogeen *Histophilus somni* uit de productinformatie te verwijderen.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en septikemie veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van *Escherichia coli* (sterkten 50 mg/ml en 100 mg/ml)

- Dosering: 5 mg/kg Ig, eenmaal daags gedurende 3 tot 5 dagen.

Er werden resultaten van een experimenteel onderzoek en een veldonderzoek overgelegd. In deze onderzoeken werden verschillende doses toegediend (totale spreiding 1-6 mg/kg Ig/dag) en de onderzoeksopzet was niet zodanig dat de werkzaamheid van elke dosis afzonderlijk kon worden beoordeeld. In het veldonderzoek werden kalveren (15 kg tot 150 kg Ig) met natuurlijk voorkomende maag-darminfecties als gevolg van *E. coli* elke dag behandeld met enrofloxacin via orale weg, via een parenterale (intramusculaire, subcutane of intraveneuze) weg gevolgd door orale weg of alleen via parenterale weg. Genezing of verbetering werd waargenomen bij 85% tot 90% van de met enrofloxacin behandelde dieren, waarbij de beste resultaten werden verkregen wanneer parenterale toediening wordt gevolgd door orale toediening. Uit de verkregen resultaten kon niet worden bevestigd of de lagere dosis (2,5 mg/kg Ig) genezing of verbetering bij de dieren gaf. Daarom wordt alleen de dosis van 5 mg/kg Ig gedurende 3-5 dagen ondersteund.

De indicatie septikemie was alleen aanwezig in het experimentele onderzoek. PK/PD-gegevens en gegevens over antimicrobiële resistentie zijn in aanmerking genomen om deze indicatie te onderbouwen.

Op basis van alle gegevens was het CVMP van oordeel dat beide indicaties kunnen worden aanvaard.

Artritis veroorzaakt door *Mycoplasma bovis* (sterkten 50 mg/ml en 100 mg/ml)

- Dosering: 5 mg/kg Ig, eenmaal daags gedurende 5 dagen

In een veldonderzoek werden twee verschillende behandelingsduren (5 mg/kg Ig gedurende 3 of 5 dagen) vergeleken, maar werd niet de werkzaamheid van het middel vergeleken met die van een goedgekeurd product met een erkende werkzaamheid voor deze indicatie. Het totale herstelpercentage bedroeg 46,7%. Het hoogste succespercentage werd bij kalveren ≤ 2 jaar oud (71,4%) waargenomen, maar dit was lager bij oudere dieren. Na alle overgelegde documentatie in aanmerking te hebben genomen, was het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden aanvaard, maar bij de sterkte van 50 mg/ml moet deze luiden: "Behandeling van acute, met

mycoplasma samenhangende artritis als gevolg van enrofloxacin-gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis*". Bij de sterkte van 100 mg/ml moet deze indicatie worden beperkt tot rundvee jonger dan 2 jaar.

Acute ernstige mastitis veroorzaakt door *Escherichia coli* (sterkte 100 mg/ml)

- Dosering: 5 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende twee opeenvolgende dagen

Met betrekking tot *E. coli* werd een PK/PD-onderzoek uitgevoerd bij de voorgestelde dosis. De kritische PK-parameters in melk werden bepaald na intraveneuze toediening van de dosis van 100 mg/ml en gebruikt om de voorspellende PK/PD-verhoudingen samen met MIC₉₀-waarden voor *E. coli* te berekenen. Deze gegevens worden ondersteund door gepubliceerde literatuur. Dosisbepalings- en dosisbevestigingsonderzoeken toonden de werkzaamheid van de aanbevolen dosis aan. Een veldonderzoek toonde de werkzaamheid van de voorgestelde dosis aan door vergelijking ervan met een referentiemiddel dat cefquinome bevatte. Er werd non-inferioriteit van het testproduct aangetoond.

Op basis van alle gegevens was het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden aanvaard.

Acute ernstige mastitis veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* (sterkte 100 mg/ml)

De beschikbare gegevens in aanmerking nemend, concludeerde het CVMP dat de slechte bacteriologische resultaten die *in vivo* waren verkregen en de resultaten van de PK/PD-analyse deze indicatie niet voldoende ondersteunen. Het CVMP adviseerde de indicatie uit de productinformatie te verwijderen.

Biggen (sterkte 25 mg/ml)

Varkens (sterkten 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma spp.*

- Dosering: 2,5 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende 3 dagen via intramusculaire injectie

Een systematische beoordeling en meta-analyse van meer dan 50 onderzoeken liet een hoge werkzaamheid van enrofloxacin zien bij de behandeling van porcine respiratory disease complex (PRDC, een luchtwegaandoening bij varkens), hoewel geen details over de etiologische agentia werden verstrekt. Een intramusculaire injectie met enrofloxacin in een dosis van 2,5 mg/kg lg, die eenmaal daags werd toegediend tot de klinische verschijnselen van luchtwegaandoening afnamen, resulteerde in een succespercentage van 94,5%. Daarnaast werd de werkzaamheid aangetoond in verscheidene in de VS uitgevoerde onderzoeken met een arginineformulering van enrofloxacin in een dosis van 7,5 mg/kg lg.

Over *Pasteurella multocida* kon, bij gebrek aan nauwkeurige microbiologische gegevens en aangezien extrapolatie van gegevens van andere formuleringen in dit geval niet gerechtvaardigd is, geen specifieke conclusie worden getrokken uit de overgelegde documentatie. Bij beoordeling van de werkzaamheid van enrofloxacin tegen *Pasteurella multocida* werden daarom PK/PD- en resistentiegegevens in aanmerking genomen.

Evenzo kon voor *Mycoplasma spp.* bij gebrek aan nauwkeurige microbiologische gegevens (de specifieke werkzaamheid van het product tegen elk van de geïsoleerde micro-organismen kon er niet mee worden beoordeeld) of bij gebrek aan volledige eliminatie van *M. hyopneumoniae* geen specifieke conclusie worden getrokken uit de overgelegde documentatie. Bij beoordeling van de werkzaamheid van enrofloxacin tegen *Mycoplasma spp.* werden daarom PK/PD- en resistentiegegevens in aanmerking genomen.

In het geval van *Actinobacillus pleuropneumoniae* werden verscheidene referenties beoordeeld met bij biggen en varkens uitgevoerde experimentele en veldonderzoeken. De overgelegde gegevens over werkzaamheid zijn afdoende om werkzaamheid tegen deze bacteriën aan te tonen.

Alle beschikbare gegevens (klinische, PK/PD- en antimicrobiële-resistentiegegevens) in aanmerking nemend, was het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden aanvaard.

Behandeling van postpartum dysgalactiae syndroom (PDS), mastitis, metritis, agalactie (MMA-syndroom) veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van Escherichia coli, Klebsiella spp. (sterkte 100 mg/ml)

- *Dosering: 2,5 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende 3 dagen via intramusculaire injectie.*

Er werden verscheidene publicaties en propriëtaire onderzoeken bestudeerd. De klinische uitkomst werd gedemonstreerd met zeugen met MMA/PDS die waren behandeld met enrofloxacin. De hoge werkzaamheid van enrofloxacin bij de behandeling van het MMA-syndroom is bevestigd door meta-analyse en systematische beoordeling van 6 klinische en gevoeligheidsonderzoeken naar MMA/PDS en enrofloxacin uit de periode 1990-1998. In een ander onderzoek konden vijf maanden na afloop van het onderzoek geen enrofloxacin-resistente bacteriën uit de behandelde zeugen worden geïsoleerd.

Concluderend kan worden gesteld dat deze indicatie bij zeugen kan worden aanvaard voor de sterkte van 100 mg/ml, maar niet voor de sterkte van 50 mg/ml aangezien de toediening van het product met de lagere sterkte niet uitvoerbaar is bij zware dieren. Bovendien kan het buitengewoon grote injectievolume dat met de sterkte van 50 mg/ml benodigd is, leiden tot overschrijding van de toegestane hoeveelheden aan residuen. De indicatie moet daarom worden verwijderd uit de productinformatie voor de sterkte van 50 mg/ml.

Behandeling van urineweginfecties veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van Escherichia coli.

- *Dosering: 2,5 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende 3 dagen via intramusculaire injectie.*

Er is een multicenter vergelijkend veldonderzoek bij zeugen overgelegd. De werkzaamheid bij de dosering van 2,5 mg/kg lg, dagelijks gedurende 3 dagen, werd vergeleken met die van een vaste combinatie van trimethoprim en sulfamide (30 mg/kg lg, dagelijks gedurende 3 dagen). Het bacteriologische succes was de eerste graadmeter voor de werkzaamheid. Het succespercentage bedroeg 76% op dag 3 en 50% op dag 10 in de testgroep *versus* respectievelijk 14,3% en 9,5% voor dezelfde dagen voor het referentieproduct. Op grond van de beschikbare gegevens was het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden aanvaard.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van Escherichia coli.

- *Dosering: 5 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende 3 dagen via intramusculaire injectie.*

De resultaten van verschillende goed gecontroleerde onderzoeken met natuurlijke darminfectie werden bestudeerd. De resultaten van verschillende veldonderzoeken bij biggen met enteritis werden samengevat. Alle dieren werden intramusculair behandeld met enrofloxacin in een dosis van 2,5 mg/kg lg eenmaal daags. Het klinische responspercentage bedroeg 92%. Daarnaast werden resultaten gerapporteerd van een dosistitratieonderzoek met experimenteel geïnduceerde infectie met enterotoxigeen *E. coli* bij speenvarkens en gespeende biggen.

Een tweede dosistitratieonderzoek werd uitgevoerd in Japan met natuurlijke infectie veroorzaakt door *E. coli* bij speenvarkens. Er werden drie verschillende doses enrofloxacin toegediend: 1,25, 2,5 of 5 mg/kg lg/dag gedurende 3 dagen. In het onderzoek werden een positieve controlegroep, die werd behandeld met oxytetracycline, en een onbehandelde groep opgenomen. Enrofloxacin vertoonde bij alle dosisniveau's betere klinische resultaten dan oxytetracycline met een snellere

afname van de totale klinische scores en fecesconsistentiescores. Door behandeling met 2,5 mg/kg Ig/dag werd het aantal darmbacteriën significant verlaagd.

Er werd een veldonderzoek uitgevoerd ter beoordeling van het effect van enrofloxacin tegen pathogenen die inwerken op het spijsverteringskanaal bij speenvarkens en gespeende biggen met diarree. De aanwezigheid van bacteriën waaronder *E. coli* werd bepaald. Enrofloxacin werd toegediend in een dosis van 2,5 en 5 mg/kg Ig/dag gedurende 3 dagen via intramusculaire en orale weg. In het onderzoek werd een onbehandelde groep opgenomen. Injecteerbaar enrofloxacin verlaagde de incidentie van diarree tot 70% bij speenvarkens. Bij behandelde dieren werd een lagere isolatie-index van *E. coli* waargenomen.

In een ander onderzoek werden biggen onderworpen aan provocatie met *E. coli*, waarna ze verschijnselen van diarree en enterotoxemie vertoonden. De dieren werden in vier groepen gesplitst. Een intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg Ig/dag gedurende 1 of 3 dagen werd getest in vergelijking met orale toediening. Uit de resultaten bleek dat alle groepen van behandelde biggen toenamen in gewicht, in tegenstelling tot de controledieren die niet werden behandeld met enrofloxacin. Behandeling met enrofloxacin gaf een significante verlaging van de incidentie en ernst van diarree. Intramusculaire toediening van enrofloxacin bleek effectief te zijn, in het bijzonder in gevallen van enterotoxemie. In de behandelgroepen werd geen sterfte gezien.

Rekening houdend met de beschikbare PK/PD- en resistentiegegevens, is echter geconcludeerd dat voor deze indicatie alleen de dosis van 5 mg enrofloxacin per kg Ig, eenmaal daags gedurende 3 dagen via intramusculaire injectie, kan worden aanvaard.

Behandeling van septikemie veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van *E. coli*.

- *Dosering: 5 mg/kg Ig, eenmaal daags gedurende 3 dagen via intramusculaire injectie.*

De beschikbare gegevens tonen de werkzaamheid van dit diergeneesmiddel voor de behandeling van septikemie niet ten volle aan. Rekening houdend met de beschikbare PK/PD- en resistentiegegevens, is desondanks geconcludeerd dat voor deze indicatie alleen de dosis van 5 mg enrofloxacin per kg Ig, eenmaal daags gedurende 3 dagen via intramusculaire injectie, kan worden aanvaard.

Schape en geiten (sterkten 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Beide sterkten hebben dezelfde indicaties, maar verschillen wat betreft de doeldiersoort, d.w.z. voor de sterkte van 50 mg/ml werd de diersoort omschreven als melkschape/lammers en melkgeiten/lammers, terwijl voor de sterkte van 100 mg/ml de diersoort schape en geiten waren. De overgelegde documentatie was precies gelijk en beide sterkten (50 mg/ml en 100 mg/ml) hebben dezelfde wachttijden. Ten behoeve van de consistentie werd daarom geoordeeld dat de doeldiersoorten voor beide sterkten moeten worden geharmoniseerd tot "schape" en "geiten". Deze termen gelden voor alle leeftijdsgroepen en fysiologische toestanden, en voor vlees- en/of melkproductiedieren.

Schape (sterkten 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Behandeling van mastitis veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

- *Dosering: 5 mg/kg Ig, eenmaal daags gedurende 3 dagen via subcutane toediening.*

De werkzaamheid van enrofloxacin voor de behandeling van acute mastitis werd onderzocht in een veldonderzoek bij schape met klinische verschijnselen van acute mastitis. In de melkmonsters werden de pathogenen *Staph. aureus* en *E. coli* aangetroffen. Er werden twee verschillende behandelingsschema's met enrofloxacin onderzocht: 5 mg/kg Ig gedurende 3 dagen en 2,5 mg/kg Ig gedurende 5 dagen. Alle behandelde dieren vertoonden een snelle verbetering van

de melkklierfuncties en tussen de twee behandelingsschema's werden geen klinische verschillen gevonden. Er was sprake van klinische en bacteriologische genezing.

In een ander onderzoek werd de werkzaamheid tegen *Staph. aureus* in commerciële melkveestapels onderzocht. Twee verschillende doses werden onderzocht: 2,5 mg/kg lg en 5 mg/kg lg, tweemaal daags gedurende 3 opeenvolgende dagen. Deze gaven verbetering van de klinische parameters. Het percentage van bacteriologische genezing (*Staph. aureus*) bedroeg 39,5% in de groep van 2,5 mg/kg en 82% in de groep van 5 mg/kg.

Op grond van de beschikbare gegevens was het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden aanvaard.

Behandeling van Escherichia coli-infecties van het spijsverteringskanaal of septikemie veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van Escherichia coli.

- *Dosering: 5 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende 3 dagen via subcutane toediening.*

Twee veldonderzoeken werden overgelegd om de werkzaamheid van enrofloxacin aan te tonen bij de behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door *E. coli* en septikemie veroorzaakt door *E. Coli*.

In het eerste onderzoek werden twee groepen lammeren die leden aan *E coli*-enteritis intramusculair behandeld met enrofloxacin bij de dosering van 2,5 mg/kg lg gedurende 5 dagen of 5 mg/kg lg gedurende 4 dagen. De meeste dieren herstelden binnen 2-3 dagen.

In het tweede onderzoek werden lammeren met septikemie veroorzaakt door *E. coli* en *Cl. perfringens* intramusculair behandeld bij de dosering van 5 mg/kg lg gedurende 5 dagen. Bij 3-4 weken oude dieren werden betere klinische resultaten waargenomen dan bij 1-2 weken oude dieren.

Op grond van de beschikbare gegevens was het CVMP van oordeel dat deze indicaties kunnen worden aanvaard.

Geiten (sterkten 50 mg/ml en 100 mg/ml)

In de standpuntnota van het CVMP inzake de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor minder frequente indicaties en kleinere diersoorten (EMA/CVMP/477/03)¹ wordt gesteld dat rundvee (melk- en vleesdieren) en schapen (vleesdieren) worden beschouwd als grotere voedselproducerende diersoorten. Schapen die zijn bedoeld voor melkproductie en geiten die niet in de categorie van grotere diersoorten vallen, worden standaard ingedeeld als kleinere diersoorten en worden daarom beoordeeld in het kader van het richtsnoer van het CVMP inzake eisen voor werkzaamheids- en doeldiergeveiligheidsgegevens voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn bedoeld voor minder frequente indicaties of kleinere diersoorten (EMA/CVMP/EWP/117899/2004)².

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van Pasteurella multocida en Mannheimia haemolytica.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van Staphylococcus aureus en Escherichia coli.

Behandeling van Escherichia coli-infecties van het spijsverteringskanaal of septikemie veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van Escherichia coli.

- *Dosering: 5 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende 3 dagen via subcutane toediening.*

¹ CVMP position paper regarding availability of products for minor uses and minor species (EMA/CVMP/477/03) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/10/WC500005163.pdf

² CVMP guideline on efficacy and target animal safety data requirements for veterinary medicinal products intended for minor uses or minor species (EMA/CVMP/EWP/117899/2004) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004678.pdf

In een onderzoek werd de farmacokinetiek van enrofloxacin vergeleken bij Desert-schapen en Nubian-geiten na intraveneuze en intramusculaire toediening van een dosis van 5 mg/kg lg. De onderzoeksresultaten wijzen erop dat de farmacokinetiek van enrofloxacin niet significant verschilde tussen schapen en geiten.

Er werden geen veldonderzoeken ingediend ter ondersteuning van de indicaties bij geiten. De luchtwegindicaties werden geëxtrapoleerd van de bestaande luchtwegindicaties voor rundvee. De overige indicaties, d.w.z. mastitis, infecties van het spijsverteringskanaal en septikemie werden geëxtrapoleerd van die voor schapen. Deze extrapolaties werden aanvaardbaar geacht omdat geiten worden beschouwd als een kleinere diersoort.

Gegevens over de MIC van verschillende isolaten van *M. haemolytica* bevestigen de hoge gevoeligheid van dit pathogeen voor enrofloxacin, alsook een zeer laag resistentiepercentage.

Ondanks de beperkte gegevens die beschikbaar waren, was het resistentiepercentage van *Staph. aureus* geïsoleerd uit mastitis bij geiten eveneens zeer laag.

In het RESAPATH-jaarverslag van 2012 wordt aangegeven dat meer dan 90% van de gevallen van *Pasteurella* bij geiten gevoelig is voor enrofloxacin.

Gelet op het bovenstaande oordeelde het CVMP dat deze indicaties kunnen worden aanvaard.

Honden en katten (sterkten 25 mg/ml en 50 mg/ml)

Honden: Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de luchtwegen en het urogenitale stelsel (waaronder prostatitis, adjuvante behandeling met antibiotica voor pyometra), huid- en wondinfecties, otitis veroorzaakt door gevoelige stammen van: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*

Katten: Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de luchtwegen en het urogenitale stelsel (zoals adjuvante behandeling met antibiotica voor pyometra), huid- en wondinfecties veroorzaakt door gevoelige stammen van: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*

- Doserings: 5 mg/kg lg, eenmaal daags via subcutane injectie gedurende ten hoogste 5 dagen.

Er werden verscheidene propriëtaire onderzoeken en talrijke wetenschappelijke publicaties over de werkzaamheid van enrofloxacin bij toediening via injectie en/of orale toedieningsweg overgelegd om de werkzaamheid tegen de bovengenoemde bacteriën aan te tonen voor de bedoelde indicaties bij zowel honden als katten.

De overgelegde gegevens bestaan uit onderzoeken die zijn uitgevoerd met verscheidene doseringsschema's waarbij de meer gangbare dosis van 5 mg/kg lg werd gebruikt. In andere gevallen werd een combinatie van parenterale en orale toediening of alleen de parenterale weg gebruikt. Op basis van de analyse van de resultaten was het echter niet mogelijk de werkzaamheidsgegevens te differentiëren en aan een bepaald doseringsschema werkzaamheid toe te schrijven. Ter ondersteuning van de werkzaamheidsgegevens werd gepubliceerde literatuur overgelegd, waarin echter meestal specifieke gegevens ontbraken en variabele doseringsschema's werden toegepast. Voor de onderbouwing van de dosering werd daarom een PK/PD-analyse in aanmerking genomen. Uit de PK/PD-analyse blijkt dat de PK/PD-verhoudingen ruim worden overschreden voor Gram-negatieve pathogenen. De C_{max}/MIC - en AUC/MIC -verhoudingen voor *Staphylococcus spp.* zijn bovendien ook geschikt voor Gram-positieve infectie bij beide diersoorten.

Het CVMP was daarom van oordeel dat deze indicaties kunnen worden aanvaard voor honden en katten gezien het feit dat de getoonde PK/PD-gegevens theoretisch voorspellend zijn voor een goede klinische werkzaamheid bij de behandeling van de bacteriële infecties waarvoor de

producten zijn bedoeld en dat de werkzaamheid van de producten is bevestigd door veldonderzoeken en goede klinische ervaring sinds meer dan twee decennia.

Konijnen (sterkte 25 mg/ml)

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* en *Staphylococcus spp.*

Behandeling van huid- en wondinfecties veroorzaakt door enrofloxacin-gevoelige stammen van: *Staphylococcus aureus*.

- Doserings: 10 mg/kg lg, eenmaal daags gedurende 5 tot 10 opeenvolgende dagen via subcutane toediening.

Konijnen zijn ingedeeld als een kleinere diersoort en de beschikbare gegevens worden daarom beoordeeld in het kader van het richtsnoer van het CVMP inzake eisen voor werkzaamheids- en doeldierveiligheidsgegevens voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn bedoeld voor minder frequente indicaties of kleinere diersoorten (EMEA/CVMP/EWP/117899/2004).

Uit de beschikbare gegevens bleek dat enrofloxacin bij lagomorfen een van de vaakst gebruikte antimicrobiële middelen is voor de behandeling van veel verschillende bacteriële ziekten vanwege de werkzaamheid en veiligheid ervan.

Er werd documentatie overgelegd waarin de toepassingen van het injecteerbare diergeneesmiddel bij de behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen en bij de behandeling van huid- en wondinfecties worden beschreven. Alle beschikbare klinische gegevens hadden alleen betrekking op huiskonijnen.

Enrofloxacin is ook goedgekeurd voor toediening via orale weg bij fokkonijnen in heel Europa, en daarom was het CVMP van oordeel dat het gebruik van een injecteerbare oplossing kon leiden tot een lagere blootstelling dan de orale weg omdat deze individueel kan worden toegediend aan zieke dieren (met een meer nauwkeurige dosering op basis van het individuele gewicht van het dier) en zo het gebruik bij massabehandeling kan voorkomen.

De indicaties bij fokkonijnen moeten daarom worden beschouwd als een extrapolatie van andere gegevens (orale toediening voor fokkonijnen en/of toediening via injectie voor huiskonijnen).

De overgelegde documentatie werd beschouwd als aanvaardbaar om de werkzaamheid van enrofloxacin tegen infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen veroorzaakt door *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* en *Staphylococcus spp.* te ondersteunen.

Wat betreft de indicatie voor behandeling van huid- en wondinfecties veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* duiden de beschikbare gegevens op een niet-volledige bacteriologische genezing en waren er geen PK/PD-gegevens beschikbaar.

Het Comité beseft dat (i) het gebruik van enrofloxacin bij de konijnenfok kan leiden tot een verhoogde resistentie van *Staph. aureus*, (ii) er op dit moment isolaten van *Staph. aureus* die multiresistent zijn voor verscheidene typen antimicrobiële middelen zijn gedocumenteerd en (iii) dat resistente bacteriën kunnen worden overbracht van dieren op mensen, waarbij zowel consumenten als personen die beroepsmatig met konijnen in contact komen zijn betrokken.

De volgende informatie over het punt van zorg van het risico voor de volksgezondheid (consumenten en personen die beroepsmatig met konijnen in contact komen) vanwege de mogelijke selectie van antibiotica-resistente stammen van *Staph. aureus* na gebruik van het product bij vleeskonijnen werd bestudeerd:

- In een onderzoek was 4,2% van 71 isolaten van *Staph. aureus*, die tussen 2006 en 2007 in Duitsland waren verzameld, resistent tegen enrofloxacin.

- In een ander onderzoek werden 56 *Staph. Aureus*-stammen geïsoleerd op commerciële konijnenfokkerijen in verschillende lidstaten en getest op resistentie. De auteurs concludeerden dat resistentie tegen antimicrobiële middelen in *Staph. Aureus*-isolaten die afkomstig zijn van konijnen relatief zeldzaam is vergeleken met resistentie in *Staph. Aureus*-isolaten die afkomstig zijn van andere dieren en mensen.
- In een andere verwijzing voor een orale oplossing met enrofloxacin (Hipralona Enro-S (EMA/V/A/79))³ concludeerde het Comité dat het risico bij konijnen waarschijnlijk klein is in vergelijking met de andere diersoorten vanwege de omvang van de konijnenfokkerij, en er worden geen maatregelen noodzakelijk geacht om het risico op overdracht van meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) van konijnen te beperken. Het risico kan op individueel niveau voor konijnen hoger zijn dan voor andere diersoorten. Konijnen worden gefokt in continue systemen waar resistente bacteriën in de loop der tijd persistent kunnen worden. Het totale risico blijft echter laag vanwege de lage consumptie van konijnenvlees.
- Een onderzoek dat werd uitgevoerd op intensieve konijnenfokkerijen in Spanje liet een hoge prevalentie van *Staph. Aureus*-stammen zien, waarvan 17,2% meticilline-resistent bleek te zijn.⁴ Uit het onderzoek kwam ook een zeer hoge resistentie tegen chinolonen naar voren (ongeveer 38% voor ciprofloxacin).
- In een onderzoek werd het eerste geval van vee-gerelateerd meticilline-resistent *Staph. aureus* LA-MRSA (ST398, spatypen t034 en t5210) beschreven dat plaatsvond bij konijnen afkomstig van een intensieve fokkerij voor vleesproductie en waarbij fokkerijarbeiders of hun familieleden waren betrokken.⁵

Zoals wordt gesteld in de "Discussienota van het CVMP inzake het gebruik van fluorochinolonen bij voedselproducerende dieren - voorzorgsmaatregelen voor gebruik in de SPC betreffende richtsnoeren voor verstandig gebruik"⁶ dienen fluorochinolonen enkel te worden gebruikt voor de behandeling van klinische aandoeningen die slecht hebben gereageerd of naar verwachting slecht zullen reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Voor bepaalde ernstige dierindicaties kunnen fluorochinolonen het enige beschikbare alternatief zijn (EMA/CVMP/SAGAM/184651/2005).⁷ In het geval van dermatitis veroorzaakt door *Staph. aureus* bij konijnen zijn in de EU geen andere diergeneesmiddelen goedgekeurd voor deze indicatie bij deze diersoort.

Hoewel de wetenschappelijke onderbouwing voor deze indicatie niet zo robuust als wenselijk is, werd een klinische genezing (respons op behandeling) van 87,5% verkregen bij infecties met *Staph. aureus*, samen met een bacteriologische genezing van 66,67%.

Bij gebrek aan therapeutische alternatieven en indien deze indicatie niet wordt aanvaard, kan dit product, evenals veel andere antimicrobiële middelen, off-label worden gebruikt (in het kader van de zogenoemde cascade). Bij off-labelgebruik ligt het besluit over de te gebruiken dosering bij de dierenarts. Dit draagt een mogelijk risico op verkeerd gebruik met zich mee en kan daardoor het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie verhogen. Bovendien beschikt de dierenarts

³ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Hipralona_Enro-S/vet_referral_000067.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

⁴ Ortega et al. Characterisation and public health risks of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in intensive rabbit breeding. Rev Sci Tech Off Int Epiz 2009; 28: 1119-1128

⁵ Agnoletti et al. First reporting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 in an industrial rabbit holding and in farm-related people. Vet Microbiol 2014; 170: 172-177

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

⁷ CVMP public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007) (EMA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf

dan niet over een goedgekeurd product voor de behandeling van huid- en wondinfecties veroorzaakt door *Staph. aureus* bij konijnen. Dit kan mogelijk leiden tot problemen voor het dierenwelzijn. Naar verwachting zullen deze producten mogelijk niet veel worden gebruikt voor deze indicatie omdat het product parenteraal dient te worden toegediend aan konijnen via een dagelijkse injectie gedurende een periode van 5 tot 10 dagen.

Samenvattend kan het Comité deze indicatie aanvaarden gezien het feit dat dit een infecteerbare formulering betreft en dat noodzakelijke, in de SPC vermelde beperkingen samen met de wachttijd ten gunste zijn van een beter gebruik van het diergeneesmiddel bij konijnen vergeleken met het gebruik in het kader van de cascade.

Knaagdieren, reptielen en siervogels (sterkte 25 mg/ml)

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen waarbij op grond van klinische ervaring, zo mogelijk ondersteund door gevoeligheidstesten van het oorzakelijke organisme, enrofloxacin de werkzame stof van keuze is.

- *Dosering voor knaagdieren: 10 mg/kg lg, eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 5-10 opeenvolgende dagen*
- *Dosering voor reptielen: 5-10 mg/kg lg, eenmaal daags via intramusculaire injectie gedurende 5 opeenvolgende dagen.*
- *Dosering voor siervogels: 20 mg/kg lg, eenmaal daags via intramusculaire injectie gedurende 5-10 opeenvolgende dagen.*

Er werd ondersteunende literatuur overgelegd over het gebruik bij knaagdieren (bijv. hamsters, woestijnratten, cavia's), reptielen (slangen, hagedissen en chelonia (type schildpad)) en siervogels.

Het CVMP was van oordeel dat de doeldiersoort en de bijbehorende indicaties en doseringen kunnen worden aanvaard omdat alle diersoorten worden beschouwd als kleinere diersoorten en er in de lidstaten waar deze doeldiersoorten zijn toegelaten geen problemen met de veiligheid of werkzaamheid zijn gemeld.

Contra-indicaties

In dit hoofdstuk wordt een mogelijke overgevoeligheid voor fluorchinolonen of voor een van de hulpstoffen van het product in aanmerking genomen.

Aangezien van enrofloxacin bekend is dat het prikkeling van het centrale zenuwstelsel teweegbrengt, zijn de contra-indicaties bij epileptische dieren of bij dieren die last hebben van epileptische aanvallen gerechtvaardigd.

Vanwege bekende effecten van chinolonen op gewrichten bij honden in de groei, is de contra-indicatie bij dergelijke dieren gerechtvaardigd.

Omdat de veiligheid en de werkzaamheid van het product niet zijn beoordeeld bij katten jonger dan 8 weken, is de contra-indicatie bij dergelijke dieren gerechtvaardigd.

Van Enrofloxacin wordt gemeld dat het een schadelijk effect heeft op gewrichtskraakbeen bij paarden in de groei. Hoewel paarden niet als doelsoort zijn geregistreerd, was het Comité van mening dat een contra-indicatie voor gebruik bij paarden in de groei diende te worden opgenomen in de productinformatie voor de concentraties van 50 mg/ml en 100 mg/ml.

Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

De waarschuwing betreffende mogelijke degeneratieve veranderingen van gewrichtskraakbeen bij kalveren wordt gestaafd door een onderzoek waarin kalveren (2 weken oud) gedurende 14 dagen oraal 0, 30 of 90 mg/kg lg enrofloxacin per dag kregen toegediend. Primaire degeneratieve laesies

werden waargenomen in de achterste kniegewrichten van alle kalveren die werden behandeld met 90 mg/kg Ig en bij één kalf dat werd behandeld met 30 mg/kg Ig.

Het gebruik van enrofloxacin in de aanbevolen dosis gedurende 15 dagen bij lammeren in de groei veroorzaakte histologische veranderingen in het gewrichtskraakbeen, niet gepaard gaande met klinische symptomen.

De specifieke eigenschappen van enrofloxacin met betrekking tot het gebruik ervan bij dieren met nieraandoeningen en netvlies toxiciteit bij katten zijn ook vermeld.

Waarschuwingzinnen zijn voldoende ter waarborging van het veilig gebruik van het product door de persoon die het product toedient.

Schadelijke effecten op rijpende eieren van aasetende vogels werden gemeld wanneer deze vogels vlees aten van vee dat eerder fluorochinolon toegediend had gekregen. In landen waar het voeren van gestorven vee aan aasetende vogelpopulaties is toegestaan in het kader van natuurbeheer, moeten dus speciale waarschuwingen worden gegeven om het risico voor deze vogels te beperken.

Ongewenste reacties

In zeer zeldzame gevallen kunnen spijsverteringsaandoeningen (bijv. diarree) optreden. Deze symptomen zijn doorgaans licht en van voorbijgaande aard.

Lichte en voorbijgaande spijsverteringsaandoeningen komen bij veel antibiotica, waaronder fluorochinolonen, vaak voor.

De lokale tolerantie werd gevolgd tijdens tolerantie- en/of klinische onderzoeken bij varkens, kalveren en honden.

Interactie met andere geneesmiddelen

In het hoofdstuk over interacties worden alle relevante interacties tussen enrofloxacin en andere stoffen in aanmerking genomen.

Gebruik bij dracht en lactatie

Afhankelijk van de soort is de veiligheid van het diergeneesmiddel vastgesteld aan de hand van specifieke onderzoeken bij drachtige en/of lacterende dieren (koeien, zeugen).

Bij andere soorten is de veiligheid van het diergeneesmiddel niet vastgesteld tijdens de dracht en lactatie. Het gebruik dient uitsluitend te gebeuren volgens de baten/risicobeoordeling door de verantwoordelijke dierenarts.

Overdosering

In gevallen van onvoorziene overdoses kunnen spijsverteringsaandoeningen (bijv. braken, diarree) en neurologische aandoeningen optreden.

Bij varkens zijn geen bijwerkingen gemeld na de toediening van 5 keer de aanbevolen dosis.

Katten bleken last te krijgen van oogbeschadigingen nadat ze gedurende 21 opeenvolgende dagen eenmaal daags doses van meer dan 15 mg/kg Ig hadden ontvangen. Doses van 30 mg/kg Ig die gedurende 21 opeenvolgende dagen eenmaal daags werden gegeven, bleken onomkeerbare oogbeschadigingen te veroorzaken. Bij 50 mg/kg Ig dat gedurende 21 opeenvolgende dagen eenmaal daags wordt gegeven, kan blindheid optreden. Bij honden, runderen, schapen en geiten is geen overdosering gedocumenteerd.

Bij onvoorziene overdosering is er geen antidotum en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

Wachttijden

Rundvlees en slachtafval (concentraties van 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor rundvlees en slachtafval van 5 dagen na een intraveneuze injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor rundvlees en slachtafval van 10 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Rundermelk (concentratie van 100 mg/ml)

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor rundermelk van 3 dagen na een intraveneuze injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor rundermelk van 4 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Schapenvlees en slachtafval (concentraties van 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor schapenvlees en slachtafval van 4 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Schapenmelk (concentraties van 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor schapenmelk van 3 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Geitenvlees en slachtafval (concentraties van 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Er werden geen residuepletiegegevens beschikbaar gesteld. Op basis van de beschikbare gegevens bij schapen en met toevoeging van een onzekerheidsfactor van 1,5, wordt een wachttijd voor geitenvlees en slachtafval van 6 dagen gestaaft na een subcutane injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Geitenmelk (concentraties van 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Er werden geen residuepletiegegevens beschikbaar gesteld. Een wachttijd van 4 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg bw wordt aanbevolen op basis van extrapolatie van de wachttijd die voor rundermelk is vastgesteld.

Varkens (concentraties van 25 mg/ml, 50 mg/ml en 100 mg/ml)

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor varkensvlees en slachtafval van 13 dagen na een intramusculaire toediening met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg Ig.

Konijnen (concentratie van 25 mg/ml)

Residuepletiegegevens werden beschikbaar gesteld en staaften een wachttijd voor konijnenvlees en slachtafval van 6 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosis van 10 mg/kg Ig.

3. Baten/risicobeoordeling

De verstrekte gegevens zijn onvoldoende om twee indicaties bij runderen te rechtvaardigen: (i) 'behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige *Histophilus somni*-stammen' en (ii) 'behandeling van acute ernstige mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige *Staphylococcus aureus*-stammen'. Naar aanleiding van de door het CVMP geuite zorgen betreffende de bovengenoemde twee indicaties, heeft het CVMP geadviseerd deze uit de productinformatie te verwijderen.

Tijdens deze verwijzing zijn, met het oog op de reikwijdte van de procedure, adequate gegevens ingediend die de volgende dosering staven (afhankelijk van de indicaties):

Schapen en geiten: gedurende 3 dagen eenmaal daags 5 mg enrofloxacin/kg lg per subcutane injectie.

Honden en katten: gedurende maximaal 5 dagen eenmaal daags 5 mg enrofloxacin/kg lg per subcutane injectie.

Konijnen en knaagdieren: gedurende 5-10 dagen eenmaal daags 10 mg enrofloxacin/kg lg per subcutane injectie.

Reptielen: gedurende 5 dagen eenmaal daags 5-10 mg enrofloxacin/kg lg per intramusculaire injectie.

Siervogels: gedurende 5-10 dagen eenmaal daags 20 mg enrofloxacin/kg lg per intramusculaire injectie.

Wat betreft de doelsoorten runderen en varkens is er een risico geïdentificeerd met betrekking tot een onvoldoende toedieningssnelheid tegen doelpathogenen bij runderen en varkens. Uit de algehele evaluatie van de ingediende gegevens (klinisch, PK/PD en resistentiegegevens) blijkt dat de bacteriën met een dosis van 2,5 mg/kg lg/dag wellicht niet volledig worden geëlimineerd en dit zou kunnen leiden tot een toegenomen ontwikkeling van resistentie.

Om de dosering te optimaliseren en om ontwikkeling van resistentie te voorkomen is derhalve geconcludeerd dat de toedieningssnelheid van 2,5 mg/kg lg/dag voor alle indicaties bij runderen dient te worden geschrapt. Het laatste geldt ook voor infecties van het spijsverteringskanaal en septicemie veroorzaakt door *E. coli* bij varkens.

Naar aanleiding van de beoordeling van de beschikbare gegevens werden wachttijden vastgesteld en diverse contra-indicaties en waarschuwingsszinnen worden aanbevolen om het veilig gebruik van de producten te waarborgen.

De algehele baten/risicoverhouding van de producten werd positief geacht behoudens de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

Redenen voor wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters

In aanmerking genomen dat:

- het CVMP heeft overwogen dat het doel van de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters was;
- het CVMP de door de houders van de handelsvergunningen voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters heeft beoordeeld en alle ingediende gegevens heeft overwogen,

heeft het CVMP wijzigingen van de handelsvergunningen geadviseerd voor Baytril 2,5% oplossing voor injectie, Baytril 5% oplossing voor injectie en Baytril 10% oplossing voor injectie en verwante namen zoals genoemd in bijlage I waarvoor de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters in bijlage III staan.

Bijlage III

Samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters

BIJLAGE A
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasienaam> 25 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort(en)>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 25 mg

Hulpstoffen:

n-butyl alcohol 30 mg.

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Honden, katten, varkens (biggen), konijnen, knaagdieren, reptielen en siervogels.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Honden

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (waaronder prostatitis, aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra), huid- en wondinfecties, en otitis (externa/media) veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. en *Proteus* spp.

Katten

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (als aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra), en huid- en wondinfecties, veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. en *Proteus* spp.

Varkens (biggen)

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Konijnen

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* en *Staphylococcus* spp.

Behandeling van huid- en wondinfecties veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus*.

Knaagdieren, reptielen en siervogels

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen wanneer de klinische ervaring, indien mogelijk ondersteund door gevoeligheidsbepalingen van het causale organisme, enrofloxacin aanwijst als het keuzemiddel.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen of één van de hulpstoffen. Niet gebruiken bij dieren die epilepsie hebben of epileptische aanvallen vertonen, omdat enrofloxacin het CZS kan stimuleren.

Niet gebruiken bij jonge honden tijdens de groei, te weten bij kleine hondenrassen indien jonger dan 8 maanden, bij grote hondenrassen indien jonger dan 12 maanden en bij zeer grote hondenrassen indien jonger dan 18 maanden.

Niet gebruiken bij katten jonger dan 8 weken.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Bij gebruik van dit product moet rekening worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Fluoroquinolonen moeten gereserveerd worden voor de behandeling van klinische aandoeningen die slecht hebben gereageerd of waarvan verwacht wordt dat ze slecht zullen reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk moeten fluoroquinolonen uitsluitend gebruikt worden op basis van gevoeligheidsbepalingen.

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

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin wordt gebruikt bij dieren met een verminderde nierfunctie.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin wordt gebruikt bij katten, omdat hogere doseringen dan aanbevolen tot beschadiging van het netvlies en blindheid kunnen leiden (zie rubriek 4.10).

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Vermijd contact met de huid en de ogen. Spatten op de huid en in de ogen onmiddellijk wegspoelen met water.

Na gebruik de handen wassen. Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Overige voorzorgsmaatregelen

In landen waar dood vee aan aasetende vogels mag worden gevoerd voor hun instandhouding (zie Besluit van de Commissie 2003/322/EC), moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico voor het broedsucces voordat karkassen worden gevoerd van vee dat recentelijk met dit product werd behandeld.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal (bijvoorbeeld diarree) kunnen in zeer zeldzame gevallen optreden. Deze verschijnselen zijn doorgaans van milde en voorbijgaande aard.

Lokale reacties op de injectieplaats

Bij varkens kunnen na intramusculaire toediening van het product ontstekingsreacties ontstaan. Deze kunnen tot 28 dagen na de injectie aanhouden.

Bij honden kan een matige, voorbijgaande lokale reactie (zoals oedeem) optreden.

Bij konijnen kunnen reacties (van roodheid tot ulceratieve laesies met diep weefselverlies) optreden. Deze kunnen tot minstens 17 dagen na de injectie aanhouden.

Bij reptielen en vogels kan in zeer zelden gevallen spierkneuzing voorkomen.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (1 tot 10 van de 100 dieren)
- soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren)
- zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen heeft geen bewijs geleverd van teratogene effecten, maar wel van foetotoxische effecten bij maternotoxische doses

Zoogdieren

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Vogels en reptielen

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de leg. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

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

Gebruik enrofloxacin niet gelijktijdig met antimicrobiële stoffen die quinolonen antagoneert (bijvoorbeeld macroliden, tetracyclines of fenicolen).

Niet gelijktijdig gebruiken met theofylline, omdat de eliminatie van theofylline vertraagd kan zijn.

Om bijwerkingen te voorkomen is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van flunixin en enrofloxacin bij honden. De afname in de klaring van de geneesmiddelen ten gevolge van gelijktijdige toediening wijst erop dat deze substanties een interactie aangaan tijdens de eliminatiefase. Bij honden leidde gelijktijdige toediening van enrofloxacin en flunixin aldus tot een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd van flunixin, en tot een toename van de eliminatiehalfwaardetijd en een daling van de C_{max} van enrofloxacin.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Subcutaan of intramusculair gebruik.

Herhaalde injecties moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te vermijden.

Honden en katten

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 5 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende maximaal 5 dagen.

De behandeling kan worden gestart met een injecteerbaar product en worden voortgezet met enrofloxacin tabletten. De duur van de behandeling moet gebaseerd zijn op de duur van de behandeling zoals die volgens de bijsluiters van de tabletten goedgekeurd is voor de betreffende indicatie.

Varkens (biggen)

Eenmaal daags 2,5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Bij infectie van het spijsverteringsstelsel of septicemie veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 2 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Bij varkens moet de injectie in de nek bij de oorbasis worden gegeven.

Er mag niet meer dan 3 ml worden toegediend op één intramusculaire injectieplaats.

Konijnen

Eenmaal daags 10 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 2 ml per 5 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende 5 tot 10 achtereenvolgende dagen.

Knaagdieren

Eenmaal daags 10 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml per kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende 5 tot 10 achtereenvolgende dagen. Indien nodig kan deze dosering worden verdubbeld, afhankelijk van de ernst van de klinische verschijnselen.

Reptielen

Reptielen zijn ectotherm en afhankelijk van externe warmtebronnen om hun lichaamstemperatuur op een optimaal niveau te houden voor het correct functioneren van alle lichaamsfuncties. Het metabolisme van stoffen en de activiteit van het immuunsysteem zijn dan ook in zeer belangrijke mate afhankelijk van de lichaamstemperatuur. Daarom moet de dierenarts op de hoogte zijn van de juiste, vereiste lichaamstemperatuur van de betreffende reptielsoort en van de hydratatiestatus van de individuele patiënt. Bovendien moet er rekening mee worden gehouden dat er grote verschillen zijn in het farmacokinetisch gedrag van enrofloxacin bij de verschillende diersoorten, wat eveneens invloed zal hebben op de beslissing over de correcte dosering van “*productnaam (nationaal in te vullen)*”. Daarom kunnen de volgende aanbevelingen slechts dienen als uitgangspunt voor de individueel vast te stellen dosering.

Eenmaal daags 5-10 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,2 - 0,4 ml per kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 5 achtereenvolgende dagen.

Een verlenging van het behandelingsinterval tot 48 uur kan in individuele gevallen nodig zijn. Bij gecompliceerde infecties kunnen hogere doses en langere behandelingskuren noodzakelijk zijn. Gezien de aanwezigheid van een renaal poortadersysteem bij reptielen is het verstandig om de substanties in het voorste deel van het lichaam toe te dienen, indien mogelijk.

Siervogels

Eenmaal daags 20 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,8 ml per kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 5 tot 10 achtereenvolgende dagen. In geval van gecompliceerde injecties kunnen hogere doses noodzakelijk zijn.

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

In geval van een accidentele overdosering kunnen er spijsverteringsstoornissen (bijvoorbeeld braken, diarree) en neurologische stoornissen optreden.

Bij varkens werden geen bijwerkingen gerapporteerd na toediening van vijfmaal de aanbevolen dosis.

Bij katten werd beschadiging van de ogen waargenomen na behandeling met doses die hoger waren dan 15 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen. Doses van 30 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen hebben tot irreversibele beschadiging van de ogen geleid. Bij 50 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 dagen kan blindheid optreden.

Bij honden, konijnen, kleine knaagdieren, reptielen en vogels is geen overdosis gedocumenteerd.

Bij een accidentele overdosis is geen antidotum beschikbaar en moet de behandeling symptomatisch zijn.

4.11 Wachttermijn(en)

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

Konijnen:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Niet gebruiken bij vogels die bestemd zijn voor menselijke consumptie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacterieel middel voor systemisch gebruik, fluoroquinolonen
ATCvet-code: QJ01MA90

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme

Twee enzymen die essentieel zijn voor de replicatie en transcriptie van DNA, DNA gyrase en topoïsomerase IV, zijn geïdentificeerd als de moleculaire targets van fluoroquinolonen. De gerichte remming wordt veroorzaakt door niet-covalente binding van fluoroquinolonen aan deze 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. Het werkingsmechanisme van enrofloxacin is bactericide en de bactericide activiteit is afhankelijk van de concentratie.

Antibacterieel spectrum

Enrofloxacin is actief tegen veel gramnegatieve bacteriën zoals *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp. (bijvoorbeeld *Pasteurella multocida*), *Bordetella* spp., *Proteus* spp., en *Pseudomonas* spp., tegen grampositieve bacteriën zoals *Staphylococcus* spp. (bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus*) en *Mycoplasma* spp. in de aanbevolen therapeutische doses.

Soorten resistentie en resistentiemechanismen

Resistentie tegen fluoroquinolonen 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) effluxmechanismen, (iv) plasmide gemedieerde resistentie, en (v) gyrase beschermende eiwitten. Alle mechanismen leiden tot een verminderde gevoeligheid van de bacteriën voor fluoroquinolonen. Kruisresistentie binnen de fluoroquinolonengroep van antibiotica is gebruikelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enrofloxacin wordt na parenterale injectie snel geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is hoog (ongeveer 100% bij varkens) met een lage tot matige plasma-eiwitbinding (ongeveer 20 tot 50%).

Enrofloxacin wordt bij honden voor ongeveer 40% gemetaboliseerd tot de actieve stof ciprofloxacin en bij katten en varkens voor nog geen 10%.

Bij grijze roodstaartpapegaaien bedroegen de ciprofloxacinconcentraties in het serum 3–78% van de enrofloxacinedosis, met een toename van de verhouding ciprofloxacin/enrofloxacin bij herhaalde dosering.

Enrofloxacin en ciprofloxacin worden goed gedistribueerd in alle doelweefsels, zoals de longen, nieren, huid en lever, en er worden concentraties bereikt die twee- tot driemaal hoger zijn dan in het plasma. De moederstof en de actieve metaboliet worden zowel via de urine als via de feces geëlimineerd.

Na een behandelingsinterval van 24 uur treedt geen accumulatie op in het plasma.

	Honden	Katten	Konijnen	Varkens	Varkens
Dosis (mg/kg lichaamsgewicht)	5	5	10	2,5	5
Toedieningsweg	s.c.	s.c.	s.c.	i.m.	i.m.
T _{max} (u)	0,5	2	/	2	2
C _{max} (µg/ml)	1,8	1,3	/	0,7	1,6
AUC (µg·u/ml)	/	/	/	6,6	15,9
Terminale halfwaardetijd (u)	/	/	/	13,12	8,10
Eliminatiehalfwaardetijd (u)	4,4	6,7	2,5	7,73	7,73
F (%)	/	/	/	95,6	/

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

n-butyl alcohol
Kaliumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 4 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Bruine glazen (type I) flacon met chloorbutylrubber polytetrafluorethyleen (PTFE) stop en met een aluminium aftrekdoop en plastic aftrekdekseltje.

Verpakkingsgrootten:

50 ml en 100 ml in een kartonnen doos.

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 nationale vereisten te worden verwijderd.

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

Nationaal in te vullen

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL { }

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

<Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}>.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationaal in te vullen

<{DD maand JJJJ}>

BIJLAGE B
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

I. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam> 25 mg/ml oplossing voor injectie <voor doeldiersoort>
Enrofloxacin

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

Per ml:
Enrofloxacin 25 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Honden, katten, varkens (biggen), konijnen, knaagdieren, reptielen en siervogels

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

Konijnen:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Niet gebruiken bij vogels die bestemd zijn voor menselijke consumptie.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP { maand/jaar }

Na aanbreken binnen 28 dagen gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

Verwijderen: lees de bijsluiter.

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik – UDD

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**

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen flacon

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasienaam> 25 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>
Enrofloxacin

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

Per ml:
Enrofloxacin 25 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond, kat, varken (biggen), konijn, knaagdieren, reptielen en siervogels

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

SC, IM.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

Varkens:
Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.
Konijnen:
Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.
Niet gebruiken bij vogels die bestemd zijn voor menselijke consumptie.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na aanbreken tot uiterlijk gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet in de koelkast of de vriezer 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 HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik – UDD

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

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

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij {nummer}

II. BIJSLUITER

BIJSLUITER:

<Fantasiernaam> 25 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLENDE

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nationaal in te vullen

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Nationaal in te vullen

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiernaam> 25 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>

3. GEHALTE AAN WERKZAAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 25 mg

Hulpstoffen:

n-butyl alcohol 30 mg.

4. INDICATIE(S)

Honden

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (waaronder prostatitis, als aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra), huid- en wondinfecties, en otitis (externa/media) veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. en *Proteus* spp.

Katten

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (als aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra), en huid- en wondinfecties, veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. en *Proteus* spp.

Varkens (biggen)

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Konijnen

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* en *Staphylococcus* spp.

Behandeling van huid- en wondinfecties veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus*.

Knaagdieren, reptielen en siervogels

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal en de luchtwegen wanneer de klinische ervaring, indien mogelijk ondersteund door gevoeligheidsbepalingen van het causale organisme, enrofloxacin aanwijst als het keuzemiddel.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij dieren die epilepsie hebben of epileptische aanvallen vertonen, omdat enrofloxacin het CZS kan stimuleren.

Niet gebruiken bij jonge honden tijdens de groei, te weten bij kleine hondenrassen indien jonger dan 8 maanden, bij grote hondenrassen indien jonger dan 12 maanden en bij zeer grote hondenrassen indien jonger dan 18 maanden.

Niet gebruiken bij katten jonger dan 8 weken.

6. BIJWERKINGEN

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal (bijvoorbeeld diarree) kunnen in zeer zeldzame gevallen optreden. Deze verschijnselen zijn doorgaans van milde en voorbijgaande aard.

Lokale reacties op de injectieplaats

Bij varkens kunnen na intramusculaire toediening van het product ontstekingsreacties ontstaan. Deze kunnen tot 28 dagen na de injectie aanhouden.

Bij honden kan een matige, voorbijgaande lokale reactie (zoals oedeem) optreden.

Bij konijnen kunnen reacties (van roodheid tot ulceratieve laesies met diep weefselverlies) optreden. Deze kunnen tot minstens 17 dagen na de injectie aanhouden.

Bij reptielen en vogels kan in zeer zelden gevallen spierkneuzing voorkomen.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (1 tot 10 van de 100 dieren)
- soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren)
- zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

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

Honden, katten, varkens (biggen), konijnen, knaagdieren, reptielen en siervogels

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

Subcutaan of intramusculair gebruik.

Herhaalde injecties moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Honden en katten

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 5 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende maximaal 5 dagen.

De behandeling kan worden gestart met een injecteerbaar product en worden voortgezet met enrofloxacin tabletten. De duur van de behandeling moet gebaseerd zijn op de duur van de behandeling zoals die volgens de bijsluiters van de tabletten goedgekeurd is voor de betreffende indicatie.

Varkens (biggen)

Eenmaal daags 2,5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Infectie van het spijsverteringsstelsel of septicemie veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 2 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Bij varkens moet de injectie in de nek bij de oorbasis worden gegeven.

Er mag niet meer dan 3 ml worden toegediend op één intramusculaire injectieplaats.

Konijnen

Eenmaal daags 10 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 2 ml per 5 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende 5 tot 10 achtereenvolgende dagen.

Knaagdieren

Eenmaal daags 10 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml per kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende 5 tot 10 achtereenvolgende dagen. Indien nodig kan deze dosering worden verdubbeld, afhankelijk van de ernst van de klinische verschijnselen.

Reptielen

Reptielen zijn ectotherm en afhankelijk van externe warmtebronnen om hun lichaamstemperatuur op een optimaal niveau te houden voor het correct functioneren van alle lichaamsfuncties. Het metabolisme van stoffen en de activiteit van het immuunsysteem zijn dan ook in zeer belangrijke mate afhankelijk van de lichaamstemperatuur. Daarom moet de dierenarts op de hoogte zijn van de juiste, vereiste lichaamstemperatuur van de betreffende reptielsoort en van de hydratatiestatus van de individuele patiënt. Bovendien moet er rekening mee worden gehouden dat er grote verschillen zijn in het farmacokinetisch gedrag van enrofloxacin in de verschillende diersoorten, wat eveneens invloed zal hebben op de beslissing over de correcte dosering van “*productnaam (nationaal in te vullen)*”. Daarom kunnen de volgende aanbevelingen slechts dienen als uitgangspunt voor de individueel vast te stellen dosering.

Eenmaal daags 5-10 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,2 - 0,4 ml per kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 5 achtereenvolgende dagen.

Een verlenging van het behandelingsinterval tot 48 uur kan in individuele gevallen nodig zijn. Bij gecompliceerde infecties kunnen hogere doses en langere behandelingskuren noodzakelijk zijn. Gezien de aanwezigheid van een renaal poortadersysteem bij reptielen is het verstandig om de substanties in het voorste deel van het lichaam toe te dienen, indien mogelijk.

Siervogels

Eenmaal daags 20 mg per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,8 ml per kg lichaamsgewicht, eenmaal daags via intramusculaire injectie gedurende 5 tot 10 achtereenvolgende dagen. In geval van gecompliceerde injecties kunnen hogere doses noodzakelijk zijn.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te vermijden.

10. WACHTTERMIJN

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

Konijnen:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Niet gebruiken bij vogels die bestemd zijn voor menselijke consumptie.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op de flacon na EXP:.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

De houdbaarheidsdatum moet op het etiket van de glazen flacon genoteerd worden nadat de flacon voor het eerst werd aangebroken.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Bij gebruik van dit product moet rekening worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Fluoroquinolonen moeten gereserveerd worden voor de behandeling van klinische aandoeningen die slecht hebben gereageerd of waarvan verwacht wordt dat ze slecht zullen reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk moeten fluoroquinolonen uitsluitend gebruikt worden op basis van gevoeligheidsbepalingen.

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

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin wordt gebruikt bij dieren met een verminderde nierfunctie.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin wordt gebruikt bij katten, omdat hogere doseringen dan aanbevolen tot beschadiging van het netvlies en blindheid kunnen leiden (zie Overdosering).

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Personen met een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Vermijd contact met de huid en de ogen. Spatten op de huid en in de ogen onmiddellijk wegspoelen met water.

Na gebruik de handen wassen. Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Overige voorzorgsmaatregelen:

In landen waar dood vee aan aasetende vogels mag worden gevoerd voor hun instandhouding (zie beschikking 2003/322/EG van de Commissie), moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico voor het broedsucces voordat karkassen worden gevoerd van vee dat recentelijk met dit product werd behandeld.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg:

Laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen heeft geen bewijs geleverd van teratogene effecten, maar wel van foetotoxische effecten bij maternotoxische doses.

Zoogdieren

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Vogels en reptielen

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de leg. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

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

Gebruik enrofloxacin niet gelijktijdig met antimicrobiële stoffen die quinolonen antagoneert (bijvoorbeeld macroliden, tetracyclines of fenicolen).

Niet gelijktijdig gebruiken met theofylline, omdat de eliminatie van theofylline vertraagd kan zijn.

Om bijwerkingen te voorkomen is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van flunixin en enrofloxacin bij honden. De afname in de klaring van de geneesmiddelen ten gevolge van gelijktijdige toediening wijst erop dat deze substanties een interactie aangaan tijdens de eliminatiefase. Bij honden leidde gelijktijdige toediening van enrofloxacin en flunixin aldus tot een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd van flunixin, en een toename van de eliminatiehalfwaardetijd en een daling van de C_{max} van enrofloxacin.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

In geval van een accidentele overdosering kunnen er spijsverteringsstoornissen (bijvoorbeeld braken, diarree) en neurologische stoornissen optreden.

Bij varkens werden geen bijwerkingen gerapporteerd na toediening van vijfmaal de aanbevolen dosis.

Bij katten werd beschadiging van de ogen waargenomen na behandeling met doses die hoger waren dan 15 mg/kg, eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen. Doses van 30 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen hebben tot irreversibele beschadiging van de ogen geleid. Bij 50 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 dagen kan blindheid optreden.

Bij honden, konijnen, kleine knaagdieren, reptielen en vogels is geen overdosis gedocumenteerd.

Bij een accidentele overdosis is geen antidotum beschikbaar en moet de behandeling symptomatisch zijn.

Onverenigbaarheden:

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

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

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

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

Nationaal in te vullen

15. OVERIGE INFORMATIE

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

Gelieve voor alle informatie over dit diergeneesmiddel contact op te nemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

BIJLAGE A
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasienaam> 50 mg/ml oplossing voor injectie <voor diersoort>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin: 50 mg

Hulpstoffen:

n-butyl alcohol: 30 mg.

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Runderen (kalveren), schapen, geiten, varkens, honden en katten.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Kalveren

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* en *Mycoplasma* spp.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van acute mycoplasmagerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis*.

Schapen

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Geiten

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Varkens

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. en *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Honden

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (waaronder prostatitis, aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra), huid- en wondinfecties, en otitis (externa/media) veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. en *Proteus* spp.

Katten

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (als aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra), en huid- en wondinfecties veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van: *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Bordetella* spp., *Pseudomonas* spp. en *Proteus* spp.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor andere fluoroquinolonen of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren die epilepsie hebben of epileptische aanvallen vertonen, omdat enrofloxacin het CZS kan stimuleren.

Niet gebruiken bij jonge honden tijdens de groei, te weten bij kleine hondenrassen indien jonger dan 8 maanden, bij grote hondenrassen indien jonger dan 12 maanden en bij zeer grote hondenrassen indien jonger dan 18 maanden.

Niet gebruiken bij katten jonger dan 8 weken.

Niet gebruiken bij paarden in de groeifase vanwege mogelijke funeste beschadiging van het gewrichtskraakbeen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Bij gebruik van dit product moet rekening worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Fluoroquinolonen moeten gereserveerd worden voor de behandeling van klinische aandoeningen die slecht hebben gereageerd of waarvan verwacht wordt dat ze slecht zullen reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk moeten fluoroquinolonen uitsluitend gebruikt worden op basis van gevoeligheidsbepalingen.

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

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin gebruikt wordt bij dieren met een verminderde nierfunctie.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin wordt gebruikt bij katten, omdat hogere doseringen dan aanbevolen tot beschadiging van het netvlies en blindheid kunnen leiden. Voor katten die minder dan 5 kg wegen is de dosis van 25 mg/ml geschikter om het risico van overdosering te vermijden (zie rubriek 4.10).

Er zijn degeneratieve veranderingen waargenomen van het gewrichtskraakbeen bij kalveren die gedurende 14 dagen een orale behandeling met 30 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht kregen.

Het gebruik van enrofloxacin bij lammeren in de groei bij de aanbevolen dosering gedurende 15 dagen veroorzaakte histologische veranderingen van het gewrichtskraakbeen, die niet gepaard gingen met klinische tekenen.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Vermijd contact met de huid en de ogen. Spatten op de huid en in de ogen onmiddellijk wegspoelen met water.

Na gebruik de handen wassen. Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Overige voorzorgsmaatregelen

In landen waar dood vee aan aasetende vogels mag worden gevoerd voor hun instandhouding (zie Besluit van de Commissie 2003/322/EC), moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico voor het broedsucces voordat karkassen worden gevoerd van vee dat recentelijk met dit product is behandeld.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal (bijvoorbeeld diarree) kunnen in zeldzame gevallen optreden. Deze tekenen zijn doorgaans van lichte en voorbijgaande aard.

Lokale reacties op de injectieplaats

Bij kalveren kunnen in zeer zeldzame gevallen voorbijgaande lokale reacties optreden tot 14 dagen na de injectie.

Bij varkens kunnen na intramusculaire toediening van het product ontstekingsreacties ontstaan. Deze kunnen tot 28 dagen na de injectie aanhouden

Bij honden kan een matige, voorbijgaande lokale reactie (zoals oedeem) optreden.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd met gebruik van de volgende conventie:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertoont bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (1 tot 10 van de 100 dieren)
- soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren)
- zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen heeft geen aanwijzing van teratogene effecten opgeleverd, maar wel van foetotoxische effecten bij maternotoxische doses.

Zoogdieren

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

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

Gebruik enrofloxacin niet gelijktijdig met antimicrobiële stoffen die quinolonen antagoneert (bijvoorbeeld macroliden, tetracyclines of fenicolen).

Niet gelijktijdig gebruiken met theofylline, omdat de eliminatie van theofylline vertraagd kan zijn. Om bijwerkingen te voorkomen is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van flunixin en enrofloxacin bij honden. De daling van de geneesmiddelenklaring ten gevolge van gelijktijdige toediening van flunixin en enrofloxacin wijst erop dat deze substanties een interactie aangaan tijdens de eliminatiefase. Bij honden leidde gelijktijdige toediening van enrofloxacin en flunixin aldus tot een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd van flunixin, en tot een toename van de eliminatiehalfwaardetijd en een daling van de C_{max} van enrofloxacin.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Intraveneus, subcutaan of intramusculair gebruik.

Herhaalde injecties moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald, om onderdosering te vermijden.

Kalveren

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, gedurende 3–5 dagen.

Acute mycoplasma-gerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lw, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, gedurende 5 dagen.

Het product kan toegediend worden via een trage intraveneuze of subcutane toediening.

Er mag niet meer dan 10 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Schapen en geiten

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende 3 dagen.

Er mag niet meer dan 6 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Varkens

Eenmaal daags 2,5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,5 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Infectie van het spijsverteringsstelsel of septiëmie veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Bij varkens moet de injectie in de nek bij de oorbasis worden gegeven.

Er mag niet meer dan 3 ml worden toegediend op één intramusculaire injectieplaats.

Honden en katten

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende maximaal 5 dagen.

De behandeling kan worden gestart met een injecteerbaar product en worden voortgezet met enrofloxacin tabletten. De duur van de behandeling moet gebaseerd zijn op de duur van de behandeling zoals die volgens de bijsluiters van de tabletten goedgekeurd is voor de betreffende indicatie.

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

In geval van een accidentele overdosering kunnen er spijsverteringsstoornissen (bijvoorbeeld braken, diarree) en neurologische stoornissen optreden.

Bij varkens werden geen bijwerkingen gerapporteerd na toediening van vijfmaal de aanbevolen dosis.

Bij katten werd beschadiging van de ogen waargenomen na behandeling met doses die hoger waren dan 15 mg/kg, eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen. Doses van 30 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen hebben tot irreversibele beschadiging van de ogen geleid. Bij toediening van 50 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen kan blindheid optreden.

Bij honden, runderen, schapen en geiten werd geen overdosis gedocumenteerd.

Bij een accidentele overdosis is geen antidotum beschikbaar en moet de behandeling symptomatisch zijn.

4.11 Wachttermijn(en)

Kalveren:

Na intraveneuze injectie: Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.

Na subcutane injectie: Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.

Niet gebruiken bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

Schapen:

Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.

Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacterieel middel voor systemisch gebruik, fluoroquinolonen.
ATCvet-code: QJ01MA90.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme

Twee enzymen die essentieel zijn voor de replicatie en transcriptie van DNA, DNA gyrase en topoisomerase IV, zijn geïdentificeerd als de moleculaire targets van fluoroquinolonen. De gerichte remming wordt veroorzaakt door niet-covalente binding van fluoroquinolonen aan deze 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. Het werkingsmechanisme van enrofloxacin is bactericide en de bactericide activiteit is afhankelijk van de concentratie.

Antibacterieel spectrum

Enrofloxacin is actief tegen veel gramnegatieve bacteriën zoals *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (bijvoorbeeld *Pasteurella multocida*), *Bordetella* spp., *Proteus* spp., en *Pseudomonas* spp., grampositieve bacteriën zoals *Staphylococcus* spp. (bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus*) en *Mycoplasma* spp. in de aanbevolen therapeutische doses.

Soorten resistentie en resistentiemechanismen

Resistentie tegen fluoroquinolonen kan ontstaan via vijf mechanismen: (i) puntmutaties in de genen die coderen voor DNA gyrase en/of topoïsomerase IV, wat leidt tot verandering van het betreffende enzym, (ii) wijziging van de permeabiliteit van gramnegatieve bacteriën, (iii) effluxmechanismen, (iv) plasmide gemedieerde resistentie, en (v) gyrase beschermende eiwitten. Alle mechanismen leiden tot een verminderde gevoeligheid van de bacteriën voor fluoroquinolonen. Kruisresistentie binnen de fluoroquinolonengroep van antibiotica is gebruikelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enrofloxacin wordt na parenterale injectie snel geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is hoog (ongeveer 100% bij varkens en runderen) met een lage tot matige plasma-eiwitbinding (ongeveer 20 tot 50%). Enrofloxacin wordt bij honden en herkauwers voor ongeveer 40% gemetaboliseerd tot de actieve stof ciprofloxacin en bij varkens en katten voor nog geen 10%.

Enrofloxacin en ciprofloxacin worden goed gedistribueerd in alle doelweefsels zoals de longen, nieren, huid en lever, en er worden concentraties bereikt die twee tot drie keer hoger zijn dan in het plasma. De moederstof en de actieve metaboliet worden zowel via de urine als via de feces geëlimineerd.

Na een behandelingsinterval van 24 uur treedt geen accumulatie op in het plasma.

De activiteit van het geneesmiddel in melk is grotendeels te danken aan ciprofloxacin. De totale geneesmiddelconcentraties bereiken een piek 2 uur na behandeling en er wordt een ongeveer 3 keer hogere totale blootstelling bereikt gedurende het 24 uren toedieningsinterval in vergelijking met plasma.

	Honden	Katten	Varkens	Varkens	Runderen	Kalveren
Dosis (mg per kg lichaamsgewicht)	5	5	2,5	5	5	5
Toedieningsweg	s.c.	s.c.	i.m.	i.m.	i.v.	s.c.
T _{max} (u)	0,5	2	2	2	/	1,2
C _{max} (µg/ml)	1,8	1,3	0,7	1,6	/	0,73
AUC (µg·u/ml)	/	/	6,6	15,9	7,11	3,09
Terminale halfwaardetijd (u)	/	/	13,12	8,10	/	2,34
Eliminatiehalfwaardetijd (u)	4,4	6,7	7,73	7,73	2,2	/
F (%)	/	/	95,6	/	/	/

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

n-butyl alcohol:
Kaliumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 4 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Bruine glazen (type I) flacon met chloorbutylrubber polytetrafluorethyleen (PTFE) stop en een aluminium aftrekdoop en plastic aftrekdekseltje.

Verpakkingsgrootten:

50 ml en 100 ml in een kartonnen doos.

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 in te vullen

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}
<Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}>.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{dd maand JJJJ}>

BIJLAGE B
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

I. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam> 50 mg/ml oplossing voor injectie <voor diersoort>
Enrofloxacin

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

Per ml:
Enrofloxacin 50 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Runderen (kalveren), schapen, geiten, varkens, honden en katten.

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiters.

8. WACHTTERMIJN

Kalveren:

IV: Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.

SC: Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.

Niet gebruiken bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

Schapen:

Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.

Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na aanbreken binnen 28 dagen gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELN BIJ BEWAREN

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

Verwijderen: lees de bijsluiter.

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. – UDD

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**

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen flacon

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam> 50 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>
Enrofloxacin

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

Per ml:
Enrofloxacin 50 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Runderen (kalveren), schapen, geiten, varkens, honden en katten.

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

IV, SC, IM.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

Kalveren:

IV: Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.

SC: Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.

Niet gebruiken bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

Schapen:

Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.

Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na aanbreken tot uiterlijk gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet in de koelkast of de vriezer 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 HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. – UDD

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

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

{Naam en adres}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{Email}>

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij {nummer}

II. BIJSLUITER

BIJSLUITER VOOR:

<Fantasiennaam> 50 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoorten>

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nationaal in te vullen

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Nationaal in te vullen

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam> 50 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoorten>

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

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 50 mg

Hulpstoffen:

n-butyl alcohol 30 mg

4. INDICATIE(S)

Kalveren

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* en *Mycoplasma* spp.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van acute mycoplasmagerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis*.

Schapen

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Geiten

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Varkens

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma spp.* en *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Honden

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (waaronder prostatitis, aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra) huid- en wondinfecties, en otitis (externa/media) veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.* en *Proteus spp.*

Katten

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de ademhalingswegen en het urogenitale stelsel (als aanvullende antibiotische behandeling voor pyometra), en huid- en wondinfecties, veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van bijvoorbeeld: *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.* en *Proteus spp.*

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor andere fluoroquinolonen of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren die epilepsie hebben of epileptische aanvallen vertonen, omdat enrofloxacin het CZS kan stimuleren.

Niet gebruiken bij jonge honden tijdens de groei, te weten bij kleine hondenrassen indien jonger dan 8 maanden, bij grote hondenrassen indien jonger dan 12 maanden en bij zeer grote hondenrassen indien jonger dan 18 maanden.

Niet gebruiken bij katten jonger dan 8 weken.

Niet gebruiken bij paarden in de groeifase vanwege mogelijke funeste beschadiging van het gewrichtskraakbeen.

6. BIJWERKINGEN

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal (bijvoorbeeld diarree) kunnen in zeer zeldzame gevallen optreden. Deze verschijnselen zijn doorgaans van milde en voorbijgaande aard.

Lokale reacties op de injectieplaats

Bij kalveren kunnen in zeer zeldzame gevallen voorbijgaande lokale weefselreacties optreden die tot 14 dagen na de injectie kunnen worden waargenomen.

Bij varkens kunnen na intramusculaire toediening van het product ontstekingsreacties ontstaan. Deze kunnen tot 28 dagen na de injectie aanhouden.

Bij honden kan een matige, voorbijgaande lokale reactie (zoals oedeem) optreden.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertoont bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (1 tot 10 van de 100 dieren)
- soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren)
- zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

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

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Runderen (kalveren), schapen, geiten, varkens, honden en katten.

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

Intraveneus, subcutaan of intramusculair gebruik.

Herhaalde injecties moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Kalveren

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, gedurende 3–5 dagen.

Acute mycoplasmagerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, gedurende 5 dagen.

Het product kan toegediend worden via een trage intraveneuze of subcutane toediening. Er mag niet meer dan 10 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Schapen en geiten

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende 3 dagen.

Er mag niet meer dan 6 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Varkens

Eenmaal daags 2,5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,5 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Infectie van het spijsverteringsstelsel of septicemie veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Bij varkens moet de injectie in de nek bij de oorbasis worden gegeven. Er mag niet meer dan 3 ml worden toegediend op één intramusculaire injectieplaats.

Honden en katten

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende maximaal 5 dagen.

De behandeling kan worden gestart met een injecteerbaar product en worden voortgezet met enrofloxacin tabletten. De duur van de behandeling moet gebaseerd zijn op de duur van de behandeling zoals die volgens de bijsluiters van de tabletten goedgekeurd is voor de betreffende indicatie.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te vermijden.

10. WACHTTERMIJN

Kalveren:

Na intraveneuze injectie: Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.

Na subcutane injectie: Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.

Niet gebruiken bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

Schapen:

Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.

Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op de flacon na EXP:.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

De houdbaarheidsdatum moet op het etiket van de glazen flacon genoteerd worden nadat de flacon voor het eerst werd aangebroken.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Bij gebruik van dit product moet rekening worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Fluoroquinolonen moeten gereserveerd worden voor de behandeling van klinische aandoeningen die slecht hebben gereageerd of waarvan verwacht wordt dat ze slecht zullen reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk moeten fluoroquinolonen uitsluitend gebruikt worden op basis van gevoeligheidsbepalingen.

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

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin gebruikt wordt bij dieren met een verminderde nierfunctie.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer enrofloxacin wordt gebruikt bij katten, omdat hogere doseringen dan aanbevolen tot beschadiging van het netvlies en blindheid kunnen leiden. Voor katten die minder dan 5 kg wegen is de dosis van 25 mg/ml geschikter om het risico van overdosering te vermijden (zie Overdosering).

Er zijn degeneratieve veranderingen waargenomen van het gewrichtskraakbeen bij kalveren die gedurende 14 dagen een orale behandeling met 30 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht kregen.

Het gebruik van enrofloxacin bij lammeren in de groei in de aanbevolen dosering gedurende 15 dagen veroorzaakte histologische veranderingen van het gewrichtskraakbeen, die niet gepaard gingen met klinische verschijnselen.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Vermijd contact met de huid en de ogen. Spatten op de huid en in de ogen onmiddellijk wegspoelen met water. Na gebruik de handen wassen. Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de etiket of bijsluiter te worden getoond.

Gebruik tijdens dracht, lactatie en leg:

Laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen heeft geen bewijs geleverd van teratogene effecten, maar wel van foetotoxische effecten bij maternotoxische doses.

Zoogdieren

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Gebruik enrofloxacin niet gelijktijdig met antimicrobiële stoffen die quinolonen antagoneert (bijvoorbeeld macroliden, tetracyclines of fencolen).

Niet gelijktijdig gebruiken met theofylline, omdat de eliminatie van theofylline vertraagd kan zijn.

Om bijwerkingen te voorkomen is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van flunixin en enrofloxacin bij honden. De afname van de geneesmiddelenklaring ten gevolge van gelijktijdige toediening wijst erop dat deze substanties een interactie aangaan tijdens de eliminatiefase. Bij honden leidde gelijktijdige toediening van enrofloxacin en flunixin aldus tot een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd van flunixin, en tot een toename van de eliminatiehalfwaardetijd en een daling van de C_{max} van enrofloxacin.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

In geval van een accidentele overdosering kunnen er spijsverteringsstoornissen (bijvoorbeeld braken, diarree) en neurologische stoornissen optreden.

Bij varkens werden geen bijwerkingen gerapporteerd na toediening van vijfmaal de aanbevolen dosis.

Bij katten werd beschadiging van de ogen waargenomen na behandeling met doses die hoger waren dan 15 mg/kg, eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen. Doses van 30 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen hebben tot irreversibele beschadiging van de ogen geleid. Bij toediening van 50 mg/kg eenmaal daags gedurende 21 achtereenvolgende dagen kan blindheid optreden.

Bij honden, runderen, schapen en geiten werd geen overdosis gedocumenteerd.

Bij een accidentele overdosis is geen antidotum beschikbaar en moet de behandeling symptomatisch zijn.

Onverenigbaarheden:

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

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

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

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

dd maand jjjj

15. OVERIGE INFORMATIE

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

Gelieve voor alle informatie over dit diergeneesmiddel contact op te nemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

BIJLAGE A
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiernaam> 100 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin: 100 mg

Hulpstof:

n-butyl alcohol: 30 mg.

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Runderen, schapen, geiten en varkens.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Runderen

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* en *Mycoplasma* spp.

Behandeling van ernstige acute mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van acute mycoplasmagerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis* bij runderen jonger dan 2 jaar.

Schapen

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Geiten

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Varkens

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma spp.* en *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandeling van infecties van het urinewegstelsel veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van postpartum dysgalactiaesyndroom, PDS (MMA-syndroom) veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli* en *Klebsiella spp.*

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor andere fluoroquinolonen of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij paarden in de groeifase vanwege mogelijke funeste beschadiging van het gewrichtskraakbeen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Bij gebruik van dit product moet rekening worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Fluoroquinolonen moeten gereserveerd worden voor de behandeling van klinische aandoeningen die slecht hebben gereageerd of waarvan verwacht wordt dat ze slecht zullen reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk moeten fluoroquinolonen uitsluitend gebruikt worden op basis van gevoeligheidsbepalingen.

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

Er zijn degeneratieve veranderingen waargenomen van het gewrichtskraakbeen bij kalveren die gedurende 14 dagen een orale behandeling met 30 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht kregen.

Het gebruik van enrofloxacin bij lammeren in de groei in de aanbevolen dosering gedurende 15 dagen veroorzaakte histologische veranderingen van het gewrichtskraakbeen, die niet gepaard gingen met klinische verschijnselen.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Vermijd contact met de huid en de ogen. Spatten op de huid en in de ogen

onmiddellijk wegspoelen met water. Na gebruik de handen wassen. Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Overige voorzorgsmaatregelen

In landen waar dood vee aan aasetende vogels mag worden gevoerd voor hun instandhouding (zie Besluit van de Commissie 2003/322/EC), moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico voor het broedsucces voordat karkassen worden gevoerd van vee dat recentelijk met dit product werd behandeld.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal (bijvoorbeeld diarree) kunnen in zeer zeldzame gevallen optreden. Deze verschijnselen zijn doorgaans van lichte en voorbijgaande aard.

In zeer zeldzame gevallen kan intraveneuze behandeling van runderen leiden tot shockreacties, vermoedelijk ten gevolge van een circulatiestoornis.

Lokale reacties op de injectieplaats

Bij varkens kunnen na intramusculaire toediening van het product ontstekingsreacties ontstaan. Deze kunnen tot 28 dagen na de injectie aanhouden.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (1 tot 10 van de 100 dieren)
- soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren)
- zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Runderen

De veiligheid van het diergeneesmiddel is bewezen bij drachtige koeien tijdens het eerste kwartaal van de dracht. Het product mag gebruikt worden bij drachtige koeien tijdens het eerste kwartaal van de dracht.

Gebruik van het product bij koeien tijdens de laatste 3 kwartalen van de dracht moet gebaseerd worden op een baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Het product mag bij koeien tijdens de lactatie worden gebruikt.

Schapen en geiten

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Varkens

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Het product mag bij zeugen tijdens de lactatie worden gebruikt.

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

Gebruik enrofloxacin niet gelijktijdig met antimicrobiële stoffen die quinolonen antagoneert (bijvoorbeeld macroliden, tetracyclines of fenicolen).

Niet gelijktijdig gebruiken met theofylline omdat de eliminatie van theofylline vertraagd kan zijn.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Intraveneus, subcutaan of intramusculair gebruik.

Herhaalde injecties moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te vermijden.

Runderen

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, gedurende 3–5 dagen.

Acute mycoplasmagerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis* bij runderen jonger dan 2 jaar: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, gedurende 5 dagen.

Het product kan toegediend worden via een trage intraveneuze of subcutane toediening.

Acute mastitis veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, via een trage intraveneuze injectie gedurende twee achtereenvolgende dagen.

De tweede dosis kan toegediend worden via de subcutane toedieningsweg. In dit geval is de wachtermijn na subcutane toediening van toepassing

Er mag niet meer dan 10 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Schapen en geiten

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, via subcutane injectie gedurende 3 dagen.

Er mag niet meer dan 6 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Varkens

Eenmaal daags 2,5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,5 ml per 20 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Infectie van het spijsverteringskanaal, of septicemie veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Bij varkens moet de injectie in de nek bij de oorbasis worden gegeven.

Er mag niet meer dan 3 ml worden toegediend op één intramusculaire injectieplaats.

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

In geval van een accidentele overdosering kunnen er spijsverteringsstoornissen (bijvoorbeeld braken, diarree) en neurologische stoornissen optreden.

Bij varkens werden geen bijwerkingen gerapporteerd na toediening van vijfmaal de aanbevolen dosis.

Bij runderen, schapen en geiten werd geen overdosis gedocumenteerd.

Bij een accidentele overdosis is geen antidotum beschikbaar en moet de behandeling symptomatisch zijn.

4.11 Wachttermijn(en)

Runderen:

Na intraveneuze injectie:

Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.

Melk: 3 dagen.

Na subcutane injectie:

Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.

Melk: 4 dagen.

Schape:

Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.

Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacterieel middel voor systemisch gebruik, fluoroquinolonen.
ATCvet-code: QJ01MA90.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme

Twee enzymen die essentieel zijn voor de replicatie en transcriptie van DNA, DNA gyrase en topoïsomerase IV, zijn geïdentificeerd als de moleculaire targets van fluoroquinolonen. Gerichtte remming wordt veroorzaakt door niet-covalente binding van fluoroquinolonen aan deze 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. Het werkingsmechanisme van enrofloxacin is bactericide en de bactericide activiteit is afhankelijk van de concentratie.

Antibacterieel spectrum

Enrofloxacin is actief tegen veel gramnegatieve bacteriën zoals *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, en *Pasteurella* spp. (bijvoorbeeld *Pasteurella multocida*), grampositieve bacteriën zoals *Staphylococcus* spp. (bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus*) en tegen *Mycoplasma* spp. in de aanbevolen therapeutische doses.

Soorten resistentie en resistentiemechanismen

Resistentie tegen fluoroquinolonen kan ontstaan via vijf mechanismen: (i) puntmutaties in de genen die coderen voor DNA gyrase en/of topoïsomerase IV, wat leidt tot verandering van het betreffende enzym, (ii) wijziging van de permeabiliteit van gramnegatieve bacteriën, (iii) effluxmechanismen, (iv) plasmide gemedieerde resistentie, en (v) gyrase beschermende eiwitten. Alle mechanismen leiden tot een verminderde gevoeligheid van de bacteriën voor fluoroquinolonen. Kruisresistentie binnen de fluoroquinolonengroep van antibiotica is gebruikelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enrofloxacin wordt na parenterale injectie snel geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is hoog (ongeveer 100% bij varkens en runderen) met een lage tot matige plasma-eiwitbinding (ongeveer 20 tot 50%). Enrofloxacin wordt bij herkauwers voor ongeveer 40% gemetaboliseerd tot de actieve stof ciprofloxacin en bij varkens voor nog geen 10%.

Enrofloxacin en ciprofloxacin worden goed gedistribueerd in alle doelweefsels, zoals de longen, nieren, huid en lever, en er worden concentraties bereikt die twee- tot driemaal hoger zijn dan in plasma. De moederstof en de actieve metaboliet worden zowel via de urine als via de feces geklaard.

Na een behandelingsinterval van 24 uur treedt geen accumulatie op in het plasma.

De activiteit van het geneesmiddel in melk is grotendeels te danken aan ciprofloxacin. De totale geneesmiddelconcentraties bereiken een piek 2 uur na behandeling en er wordt een ongeveer 3 keer hogere totale blootstelling bereikt gedurende het 24 uren toedieningsinterval dan in plasma.

	Varkens	Varkens	Runderen	Runderen
Dosis (mg per kg lichaamsgewicht)	2,5	5	5	5
Toedieningsweg	i.m.	i.m.	i.v.	s.c.
T _{max} (u)	2	2	/	3,5
C _{max} (µg/ml)	0,7	1,6	/	0,733
AUC (µg·u/ml)	6,6	15,9	9,8	5,9
Terminale halfwaardetijd (u)	13,12	8,10	/	7,8
Eliminatiehalfwaardetijd (u)	7,73	7,73	2,3	
F (%)	95,6	/	/	88,2

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

n-butyl alcohol
Kaliumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 4 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Bruine glazen (type I) flacon met chloorbutylrubber polytetrafluorethyleen (PTFE) stop en een met aluminium beklede aftrekcap en plastic aftrekdeksel.

Verpakkingsgrootten:

50 ml en 100 ml in een kartonnen doos.

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 nationale vereisten te worden verwijderd.

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

Nationaal in te vullen

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

<Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}>.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

dd maand jjjj

BIJLAGE B
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

I. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam> 100 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>
Enrofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDEELLEN

Per ml:
Enrofloxacin 100 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Runderen, schapen, geiten en varkens.

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

Runderen:

IV: Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.
Melk: 3 dagen.
SC: Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.
Melk: 4 dagen.

Schapen:

Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.
Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP { maand/jaar }

Na aanbreken binnen 28 dagen gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

Verwijdering: lees de bijsluiter.

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. – UDD

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**

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij{nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen flacon

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasienaam> 100 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>
Enrofloxacin

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

Per ml:
Enrofloxacin 100 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Runderen, schapen, geiten en varkens

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

IV, SC, IM.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

Runderen:
IV: Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.
Melk: 3 dagen.
SC: Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.
Melk: 4 dagen.

Schapen:
Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.
Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP { maand/jaar }

Na aanbreken tot uiterlijk gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet in de koelkast of de vriezer 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 HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. – UDD

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

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

{Naam en adres}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{Email}>

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL <>

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij {nummer}

II. BIJSLUITER

BIJSLUITER VOOR:

<Fantasiennaam> 100 mg/ml oplossing voor injectie <voor diersoort>

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nationaal in te vullen

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Nationaal in te vullen

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasiennaam> 100 mg/ml oplossing voor injectie voor <diersoort>

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Enrofloxacin 100 mg

Hulpstoffen:

n-butyl alcohol 30 mg

4. INDICATIE(S)

Runderen

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* en *Mycoplasma* spp.

Behandeling van ernstige acute mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van acute mycoplasmagerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis* bij runderen jonger dan 2 jaar.

Schapen

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Geiten

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van mastitis veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*.

Varkens

Behandeling van infecties van de luchtwegen veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma spp.* en *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Behandeling van infecties van het urinewegstelsel veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van postpartum dysgalactiaesyndroom, PDS (MMA-syndroom) veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli* en *Klebsiella spp.*

Behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Behandeling van septicemie veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

5. CONTRA-INDICATIE(S)

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor andere fluoroquinolonen of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij paarden in de groeifase vanwege mogelijke funeste beschadiging van het gewrichtskraakbeen.

6. BIJWERKINGEN

Aandoeningen van het spijsverteringskanaal (bijvoorbeeld diarree) kunnen in zeer zeldzame gevallen optreden. Deze verschijnselen zijn doorgaans van milde en voorbijgaande aard.

In zeer zeldzame gevallen kan intraveneuze behandeling van runderen leiden tot shockreacties, vermoedelijk ten gevolge van een circulatiestoornis.

Lokale reacties op de injectieplaats

Bij varkens kunnen na intramusculaire toediening van het product ontstekingsreacties ontstaan. Deze kunnen tot 28 dagen na de injectie aanhouden

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertoont bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (1 tot 10 van de 100 dieren)
- soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren)
- zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

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

Runderen, schapen, geiten en varkens

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

Intraveneus, subcutaan of intramusculair gebruik.

Herhaalde injecties moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Runderen

Eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht (lichaamsgewicht), overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, daags gedurende 3–5 dagen.

Acute mycoplasma-gerelateerde artritis ten gevolge van voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Mycoplasma bovis* bij runderen jonger dan 2 jaar: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, gedurende 5 dagen.

Het product kan toegediend worden via een trage intraveneuze of subcutane toediening.

Acute mastitis veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, via een trage intraveneuze injectie gedurende twee achtereenvolgende dagen.

De tweede dosis kan toegediend worden via de subcutane toedieningsweg. In dit geval is de wachtermijn na subcutane toediening van toepassing.

Er mag niet meer dan 10 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Schapen en geiten

5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 3 dagen.

Er mag niet meer dan 6 ml worden toegediend op één subcutane injectieplaats.

Varkens

Eenmaal daags 2,5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,5 ml per 20 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Infectie van het spijsverteringskanaal of septicemie veroorzaakt door *Escherichia coli*: eenmaal daags 5 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml per 20 kg lichaamsgewicht, via intramusculaire injectie gedurende 3 dagen.

Bij varkens moet de injectie in de nek bij de oorbasis worden gegeven.

Er mag niet meer dan 3 ml worden toegediend op één intramusculaire injectieplaats.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald, om onderdosering te vermijden.

10. WACHTTERMIJN

Runderen:

Na intraveneuze injectie:

Vlees en orgaanvlees: 5 dagen.

Melk: 3 dagen.

Na subcutane injectie:

Vlees en orgaanvlees: 10 dagen.

Melk: 4 dagen.

Schapen:

Vlees en orgaanvlees: 4 dagen.

Melk: 3 dagen.

Geiten:

Vlees en orgaanvlees: 6 dagen.

Melk: 4 dagen.

Varkens:

Vlees en orgaanvlees: 13 dagen.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op de flacon na EXP:.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

De houdbaarheidsdatum moet op het etiket van de glazen flacon genoteerd worden nadat de flacon voor het eerst werd aangebroken.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Bij gebruik van dit product moet rekening worden gehouden worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Fluorochinolonen moeten gereserveerd worden voor de behandeling van klinische aandoeningen die slecht hebben gereageerd of waarvan verwacht wordt dat ze slecht zullen reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk moeten fluoroquinolonen uitsluitend gebruikt worden op basis van gevoeligheidsbepalingen.

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

Er zijn degeneratieve veranderingen waargenomen van het gewrichtskraakbeen bij kalveren die gedurende 14 dagen een orale behandeling met 30 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht ontvingen.

Het gebruik van enrofloxacin bij lammeren in de groei in de aanbevolen dosering gedurende 15 dagen veroorzaakte histologische veranderingen van het gewrichtskraakbeen, die niet gepaard gingen met klinische verschijnselen.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Personen met een bekende overgevoeligheid voor fluoroquinolonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Vermijd contact met de huid en de ogen. Spatten op de huid en in de ogen onmiddellijk wegspoelen met water. Na gebruik de handen wassen. Niet eten, drinken of roken Tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg:

Runderen

De veiligheid van het diergeneesmiddel is vastgesteld bij drachtige koeien tijdens het eerste kwartaal van de dracht. Het product mag gebruikt worden bij drachtige koeien tijdens het eerste kwartaal van de dracht.

Gebruik van het product bij koeien tijdens de laatste 3 kwartalen van de dracht moet gebaseerd worden op een baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Het product mag bij koeien tijdens de lactatie worden gebruikt.

Schapen en geiten

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Varkens

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Het product mag bij zeugen tijdens de lactatie worden gebruikt.

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

Gebruik enrofloxacin niet gelijktijdig met antimicrobiële stoffen die quinolonen antagoneert (bijvoorbeeld macroliden, tetracyclines of fenicolen).

Niet gelijktijdig gebruiken met theofylline, omdat de eliminatie van theofylline vertraagd kan zijn.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

In geval van een accidentele overdosering kunnen er spijsverteringsstoornissen (bijvoorbeeld braken, diarree) en neurologische stoornissen optreden.

Bij varkens werden geen bijwerkingen gerapporteerd na toediening van vijfmaal de aanbevolen dosis.

Bij runderen, schapen en geiten werd geen overdosis gedocumenteerd.

Bij een accidentele overdosis is geen antidotum beschikbaar en moet de behandeling symptomatisch zijn.

Onverenigbaarheden:

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

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

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

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

dd maand jjjj

15. OVERIGE INFORMATIE

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

Gelieve voor alle informatie over dit diergeneesmiddel contact op te nemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.