

## **Bilag I**

**Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne**

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Østrig	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Østrig	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Østrig	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger, forældredyr til slagtekyllinger, levekylinger), kalkuner
Østrig	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Østrig	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Belgien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kaniner
Belgien	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Belgien	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Bulgarien	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomay Bulgarien	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ
Bulgarien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Bulgarien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Bulgarien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Сиваквинол 10 % орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Bulgarien	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgarien	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Bulgarien	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgarien	Енрофлоксацин 10 % разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Bulgarien	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Байтрил 10 % перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Bulgarien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Bulgarien	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Nederlandene	Интерфлокс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Cypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Baytril oral solution 10 % for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10 %	Oral opløsning	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger og forældredyr), kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Cypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Baytril oral solution 0.5 %	Enrofloxacin	0,5 %	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger, fjerkræ til opdræt, kalkuner
Cypern	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kaniner
Cypern	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tjekkiet	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Enro-K 10 % (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner
Tjekkiet	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Tjekkiet	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger, ikke-drøvtyggende kalve, svin
Tjekkiet	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Tjekkiet	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger, ikke-drøvtyggende kalve, svin
Tjekkiet	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Slovakiet	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Svin, kalve, (slagte)kyllinger, kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Tjekkiet	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tjekkiet	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domáciho a krúty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tjekkiet	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakiet	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger, kalkuner
Tjekkiet	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Tjekkiet	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krúty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tjekkiet	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner
Danmark	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Danmark	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Ikke-æglæggende fjerkræ
Estland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Estland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kvæg (kalve), svin, (slagte)kyllinger, katte, hunde
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ
Frankrig	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrig	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kalkuner og kaniner
Frankrig	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Spanien	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Frankrig	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Frankrig	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Frankrig	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	QUINOFLOX 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Frankrig	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Frankrig	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger, levekylinger, forældredyr til slagtekyllinger), kalkuner
Frankrig	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Frankrig	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger, levekylinger, slagtekyllinger: forældredyr), kaniner



Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Tyskland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Tyskland	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tyskland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tyskland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tyskland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tyskland	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger (forældredyr til slagtekyllinger, hønniker), kaniner
Tyskland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tyskland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Tyskland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tyskland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Tyskland	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Tyskland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Tyskland	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Grækenland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	BAYTRIL 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner
Grækenland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner
Grækenland	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Frankrig	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner
Grækenland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	ENROFLOXACIN 10 %	Enrofloxacin	100 mg/m	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner
Grækenland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Grækenland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Grækenland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Grækenland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kalkuner
Grækenland	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanien	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Ungarn	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Ungarn	Baytril 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Ungarn	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Svin, kvæg (kalve), slagtekyllinger, hunde, katte
Ungarn	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungarn	Enrocin 10 % oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Ungarn	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	Enroveto 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger
Ungarn	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Ungarn	Enroveto-20 belsóleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger, svin og kalkuner
Ungarn	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10 % belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Ungarn	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsóleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner
Ungarn	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Ungarn	Ganadexil Enrofloxacina belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Ungarn	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10 % belsóleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Ungarn	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Ungarn	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Ungarn	Neoflox 10 % belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Ungarn	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Ungarn	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger
Ungarn	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungarn	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Ungarn	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungarn	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Ungarn	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml belsőleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Ungarn	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Syvaquinol 10 % belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Irland	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Irland	Baytril 10 % Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produkt navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Irland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger, forældredyr til slagtekyllinger, levekyllinger), kalkuner
Irland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Irland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10 % Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Irland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	ENRO-K 10 % Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Irland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10 % Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Irland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax Enrofloxacin 10 % Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Irland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Irland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederlandene	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Irland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Irland	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Belgien	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Italien	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Italien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10 % oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Italien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Italien	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italien	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kalkuner, perlehøns, ænder, fasaner, vagtler, kaniner
Italien	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Frankrig	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Italien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kaniner
Italien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kaniner
Italien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kaniner
Italien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Italien	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italien	Baytril 10 % O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kalkuner, kaniner
Letland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Letland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Letland	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Letland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner



Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Letland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Letland	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger
Letland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kalve, svin, hunde, katte, (slagte)kyllinger, duer
Litauen	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Litauen	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	ENROBIOFLOX 10 %, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kvæg, svin, duer, hunde og katte
Litauen	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungarn	ENROCIN 10 %, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Litauen	PPHU "INEX" Partnership, ul. Bialostocka 12, 11-500 Giżycko Polen	ENROFLOXAN 10 %, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kalkuner, duer, kvæg, svin, hunde og katte

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produkt navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Litauen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas paukščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ
Litauen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Litauen	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Luxembourg	Bayer Belgium J.E. Mommaertslaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 10 % solution orale	Enrofloxacin	10 g/100m l	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Luxembourg	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Luxembourg	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Syvaquinol 10 % oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Malta	Aerden L.V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgien	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Rumænien	Enrofloxarom 10 % solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakiet	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Nederlandene	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederlandene	Baytril 10 % orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Nederlandene	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Nederlandene	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10 % orale opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Nederlandene	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml orale opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Nederlandene	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax 10 % orale opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Nederlandene	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron 100 mg/ml orale opløsning	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Polen	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżoniowska 21, 58-260 Bielawa Polen	Enrofloksacyna 10 % płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Polen	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Polen	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kvæg, svin, hunde, kyllinger, kalkuner og duer

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produkt navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Polen	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Polen	Enrofloxan 10 % roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til brug i drikkevand	Oral	Svin, kyllinger, (slagtekyllinger og æglæggere), duer
Polen	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	Roxacin 10 % oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger
Polen	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Polen	Enrocin 10 % Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og duer
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Polen	ENROFLOKSACYN A 10 %, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kalkuner og duer
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10 %, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kvæg, svin, hunde, katte og duer

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Polen	Scan Vet Poland Sp. z o.o. Skiereszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Polen	Scanoflox 10 % Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner (slagtekyllinger); duer, som ikke er bestemt til konsum
Polen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Polen	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10 % roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Polen	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Polen	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Polen	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kaniner
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner
Polen	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
		indyków					
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger, levekyllinger, forældredyr til slagtekyllinger), kaniner
Polen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10 % Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til brug i drikkevand, koncentrat til	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger, levekyllinger, forældredyr til slagtekyllinger), kaniner
Portugal	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Portugal	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger og kaniner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Portugal	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugal	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Portugal	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos, Farmacêuticos e Cosméticos, SA Av. Infante D. Henrique nº333 H 3º Piso Esc. 41 1800-282 Lisboa Portugal	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Portugal	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugal	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10 % sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger
Portugal	Calier Portugal, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugal	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/1L	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger
Portugal	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugal	COLMYC-P solução oral 10 % para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	Oral opløsning	Oral	Slagtekyllinger



Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Portugal	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Broilers
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner
Rumænien	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ
Rumænien	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari Rumænien	Enrofloxarom 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Rumænien	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Rumænien	Enroflox lich. 10 %	Enrofloxacin	100 mg/g	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ og svin
Rumænien	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Rumænien	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	Enrovet 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Rumænien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Rumænien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Spanien	Syvaquinol 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ
Rumænien	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungarn	Enrocin 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Rumænien	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Spanien	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (kyllinger)
Rumænien	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Rumænien	Anka-floxacin 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Rumænien	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Rumænien	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Frankrig	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger, avlshøner, kalkuner, avlskalkuner)
Rumænien	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Rumænien	Enrodem 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ, svin
Rumænien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ, kaniner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Rumænien	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger), kvæg (kalve), svin
Rumænien	Pasteur - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Rumænien	Enrofloxacin 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kalve, lam, gedekid, smågrise, fjerkræ, hunde, katte
Rumænien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovakiet	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakiet	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til brug i drikkevand	Oral	Svin, kalve, lam, gedekid, fjerkræ (kyllinger og kalkuner)
Slovakiet	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovakiet	Ceva Animal Health Slovakia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakiet	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovakiet	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Slovakiet	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovakiet	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovenien	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenien	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovenien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovenien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovenien	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Slovenien	VETOFLOK 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Slovenien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrig	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Spanien	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Spanien	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Spanien	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Spanien	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger)
Spanien	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Spanien	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger
Spanien	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger
Spanien	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Spanien	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Kyllinger og kalkuner
Spanien	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	ENROVET 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Spanien	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Spanien	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger
Spanien	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Spanien	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spanien	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger
Spanien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger
Spanien	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Spanien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Spanien	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spanien	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Slagtekyllinger og kaniner
Spanien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Spanien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning, koncentrat til	Oral	Kyllinger og kalkuner
Spanien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Kyllinger (slagtekyllinger, levekyllinger, forældredyr til slagtekyllinger), kaniner
Spanien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	SYVAQUINOL 10 % oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger)
Spanien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger og slagtekalkuner), kaniner
Spanien	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	HIPRALONA ENRO-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger og slagtekalkuner), kaniner
Spanien	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanien	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger)
Spanien	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Spanien	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100m l	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Spanien	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Spanien	ALSIR 10 % solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger, levekylinger, forældredyr til slagtekyllinger kalkuner)
Spanien	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger)
Spanien	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Spanien	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning til administration i drikkevand	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger)
Spanien	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5 <sup>a</sup> 08017 Barcelona Spanien	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Fjerkræ (slagtekyllinger og forældredyr til slagtekyllinger)
Sverige	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Oral	Fjerkræ
Sverige	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Det Forenede Kongerige	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Det Forenede Kongerige	Baytril 10 % Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner



Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Administrationsvej	Dyreart
Det Forenede Kongerige	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Det Forenede Kongerige	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner
Det Forenede Kongerige	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger, kaniner
Det Forenede Kongerige	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral opløsning	Oral	Kyllinger og kalkuner

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne**

# Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af alle veterinærlægemidler indeholdende enrofloxacin til administration gennem drikkevandet til kyllinger og/eller kalkuner (se bilag I)

## 1. Indledning

Enrofloxacin er et syntetisk kemoterapeutikum, der tilhører klassen carboxylsyrederivater af fluorquinolon. Det har antibakteriel aktivitet mod et bredt spektrum af gramnegative og grampositive bakterier. Dets baktericide aktivitet medieres gennem den bakterielle DNA-gyrase. Enrofloxacin er udelukkende bestemt til veterinær anvendelse. Fluorquinoloner er anerkendt som veterinære antibiotika af afgørende betydning for behandlingen af coli-septikæmi og kronisk luftvejssygdom hos fjerkræ.

Veterinærlægemidler som orale opløsninger indeholder 50 mg, 100 mg eller 200 mg enrofloxacin/ml til brug i drikkevandet. Alle produkterne administreres i en dosis af 10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt.

Efter en indbringelsesprocedure (EMEA/V/A/067) i medfør af artikel 34 i direktiv 2001/82/EF blev hele produktinformationen for "foregangsproduktet" "Baytril, oral opløsning, 10 %", og relaterede navne, harmoniseret ved en kommissionsbeslutning af 8. oktober 2012<sup>1</sup>.

Under den nævnte artikel 34-procedure for Baytril, oral opløsning, 10 %, og relaterede navne fremgik det, at nogle af indikationerne for anvendelse hos måldyrearterne kyllinger og kalkuner ikke fulgte principperne for ansvarlig anvendelse af antimikrobielle veterinærlægemidler, hvorfor de pågældende indikationer blev slettet i den harmoniserede produktinformation. Desuden konkluderede Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP), at der ikke er tilstrækkelige data til at optimere dosisregimet for behandling af *Escherichia coli* hos kyllinger og/eller kalkuner.

Det Forenede Kongerige bemærkede endvidere, at tilbageholdelsestiderne for orale opløsninger indeholdende enrofloxacin i medlemsstaterne varierer fra 3 til 15 dage for kyllinger og fra 3 til 13 dage for kalkuner, og anmeldte derfor den 18. oktober 2012 til Det Europæiske Lægemiddelagentur en indbringelse i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for alle veterinærlægemidler indeholdende enrofloxacin til administration gennem drikkevandet til kyllinger og/eller kalkuner. Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) blev her anmodet om at gennemgå indikationer, dosisregimer og tilbageholdelsestider for kyllinger og kalkuner for at opnå sikkerhed for forbrugerne og effektiv behandling af kyllinger og kalkuner og for at mindske risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens over for enrofloxacin.

## 2. Diskussion

### Spørgsmål vedrørende virkning

#### Kyllinger

##### *Mycoplasma* spp.

Der blev forelagt 11 referencer, hvoraf to var dateret efter 2000, til støtte for indikationen *Mycoplasma* spp. I størstedelen af undersøgelserne var der anvendt eksperimentel inokulering med *M. gallisepticum*. De viser, at 10 mg/kg kropsvægt enrofloxacin var effektivt til at nedsætte mortalitet og morbiditet, og at reisolation af patogener var reduceret i op til fire uger efter inokulering. Én undersøgelse viste desuden, at kontinuerlig administration af produktet i en dosis på 10 mg/kg kropsvægt var bedre end

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Baytril\\_10/vet\\_referral\\_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Baytril_10/vet_referral_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)

stødvis administration af samme dosering. Den nyeste rapport (Reinhardt et al 2005)<sup>2</sup> viste, at uanset behandlingen med enrofloxacin ved 10 mg/kg kropsvægt blev den patogene organisme ikke udryddet, og at belastning af fuglene op til tre måneder efter den initiale inokulering medførte reaktivering af *M.gallisepticum*.

Under feltbetingelser indgår Mycoplasma typisk i en blandet infektion, hvorfor det kan være vanskeligt at påvise virkning ved denne indikation i felten. Når fuglene først er smittet, forbliver de bærere, og skønt antibiotika kan mindske de kliniske tegn og forandringer, udrydder de ikke infektionen. Hensigten med kontrolprogrammer er at udrydde infektionen i avlsflokken.

Mycoplasma spp. er sjældent omfattet af overvågningsordninger, og det er vanskeligt at finde evidens for udbredt resistens i EU eller manglende virkning af dosis ved behandling af infektion med mycoplasma. Der blev forelagt to referencer, der viste, at i 1993 var den mindste hæmmende koncentration (MIC) af enrofloxacin over for isolater af *M.gallisepticum* 0,0125-0,1 µg/ml og for *M.synoviae* 0,0125-0,8 µg/ml, mens MIC-værdien for isolater af *M.gallisepticum* i 1997 var 0,025-1,0 µg/ml og for *M.synoviae* 0,05-0,5 µg/ml. Med baggrund i Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI's) resistens-breakpoint på  $\geq 2$  µg/ml viste en rapport, at den højeste MIC-værdi for *M.synoviae* i 2008 steg yderligere til 2-4 µg/ml i Nederlandene, og at der var konstateret en resistent andel på 11,7 %. Skønt metoderne ikke kan sammenlignes direkte, viser der sig efterhånden tegn på nedsat følsomhed. Det bør bemærkes, at koncentrationerne af enrofloxacin i kyllingernes lunger vedvarende er blevet angivet til 0,88 µg/g efter dosering med enrofloxacin, 10 mg/kg kropsvægt. Dette betyder, at koncentrationen i lungevævet ikke er tilstrækkelig til at være virksom mod Mycoplasma spp. med en MIC på  $\geq 1$  µg/ml.

Skønt der er visse mangler i de enkelte kliniske undersøgelser, er de forelagte data tilstrækkelige til at underbygge indikationerne infektion med *M.synoviae* og *M.gallisepticum* hos kyllinger. Dataene kan ikke konklusivt begrunde den foreslåede dosering ved infektion med nævnte Mycoplasma-arter. Skønt der er nogen evidens for udvikling af resistens af Mycoplasma, er disse organismer sjældent omfattet af overvågningsordninger, og det er vanskeligt at finde evidens for udbredt resistens i EU eller manglende virkning af dosis. For at fremhæve risikoen bør der derfor tilføjes en advarsel i produktresuméets punkt 4.5 om, at der er fundet resistens af *M.synoviae* i EU. I produktresuméets punkt 4.4 bør der tilføjes endnu en advarsel om, at behandling af infektioner med Mycoplasma ikke nødvendigvis udrydder organismen.

#### *A.paragallinarum*

Der blev forelagt to undersøgelser til støtte for indikationen infektion med *A.paragallinarum*, hvoraf den ene var en eksperimentel infektion og den anden en feltundersøgelse. En dosering på under 8,3 mg/kg kropsvægt var højeffektiv, og MIC-undersøgelsen viste, at *A.paragallinarum* er meget følsom over for enrofloxacin. Skønt begge undersøgelser blev udført for ca. 25 år siden, er der tilstrækkelige data til at støtte indikationen infektion med *A.paragallinarum* ved den foreslåede dosering. Alternative behandlingsvalg er amoxicillin, erythromycin, tetracykliner og sulfonamider, skønt der i Asien er beskrevet resistens over for aminoglykosider og makrolider, som kan være plasmidmedieret. Der er derfor berettiget at have rådighed over en andetvalgsbehandling.

#### *P.multocida*

Der blev forelagt en feltundersøgelse til støtte for indikationen infektion med *P.multocida* ved et iblandingsforhold på 50 ppm. Der blev forelagt følsomhedstest med isolater uden for EU. Disse viste, at MIC-værdier og resistens er steget gradvis gennem de seneste 10 år. Den ene undersøgelse, der var

---

<sup>2</sup> Reinhardt A.K., Gautier-Bouchardon A.V., Gicquel-Bruneau M., Kobisch M., and Kempf I. (2005) Persistence of Mycoplasma gallisepticum in chickens after treatment with enrofloxacin without development of resistance. Vet. Microbiol. 106: 129-372.

udført i EU, var i overensstemmelse med disse konklusioner, skønt MIC<sub>90</sub> forblev lav på 0,03 µg/ml med variationsbredde 0,008-2 µg/ml (Wallman et al, 2007)<sup>3</sup>. På grundlag af de samlede data er indikationen behandling af infektion med *P. multocida* hos kyllinger og kalkuner berettiget ved en dosis på 10 mg/kg kropsvægt i 3-5 dage. Behandlingsalternativerne er amoxicillin, tetracykliner, makrolider og sulfonamider. En rapport af Sellyei *et al*, 2009<sup>4</sup>, påpegede, at skønt isolater af *P. multocida* er følsomme for de mest udbredte antimikrobielle stoffer, var der bemærkelsesværdig resistens over for sulfonamider, tetracykliner, 1. generations quinoloner og aminoglykosider. Desuden medfører *P. multocida* akut, alvorlig og stærkt smitsom sygdom hos fjerkræ, hvilket giver grund til at have rådighed over en andetvalgsbehandling mod denne patogen.

### *E. coli*

Der er forelagt et betydeligt antal undersøgelser og referencer til støtte for indikationen infektion med *E. coli*. Alle undersøgelserne undtagen fire blev udført med eksperimentel infektion med *E. coli*. Undersøgelserne blev hovedsagelig udført mellem 1985 og 1998 og viste ikke konklusivt optimal virkning ved en dosering på 10 mg/kg kropsvægt. MIC for belastningsstammen var 0,06 µg/ml i de tilfælde, hvor den blev oplyst. En dosering på op til 35,4 mg/kg hos unge slagtekyllinger viste optimal reduktion i mortalitet og reduktion og den andel, hos hvilken *E. coli* blev reisolaret. Fem undersøgelser, der blev udført i perioden 1997-1998, viste, at et iblandingsforhold på 50 ppm reducerede de kliniske symptomer, men at patogenet ikke blev udryddet. En yderligere feltundersøgelse, der blev udført i EU, viste, at en dosering på op til 20,6 mg/kg kropsvægt kontrollerede symptomerne, men ikke eliminerede patogenet. Feltundersøgelserne er mere end 20 år gamle, og rapporteringen er begrænset. Endnu en yderligere undersøgelse viste, at en dosering på 12,52 mg/kg kropsvægt administreret i tre dage kontrollerede sygdomstegnene, men ikke udryddede patogenet.

To undersøgelser fra 1997 og 2002 viste begge, at når fuglene blev inficeret med *E. coli* med nedsat følsomhed (MIC = 0,5 µg/ml) var virkningen af 10 mg/kg enrofloxacin forringet – de kliniske tegn var mindre velkontrollerede, og i den ene undersøgelse var dødeligheden ca. 43 %.

I en undersøgelse fra 2010 erhvervede en eksperimentel infektion med *E. coli* ikke resistens fra en præinokuleret multiresistent *E. coli*. Derimod erhvervede et isolat af *E. coli* resistens fra kyllingens kommensale flora.

Fluorquinoloner er anerkendt som veterinære antibiotika med kritisk betydning ved behandling af coliseptikæmi og kronisk luftvejssygdom hos fjerkræ, og da der er få effektive alternativer, bør indikationen opretholdes. Af de forelagte data kan der imidlertid ikke fastlægges en optimal dosis til behandling af infektion med *E. coli* hos kyllinger.

### **Kalkuner**

Der blev forelagt tre referencer til påvisning af, at farmakokinetikken af enrofloxacin hos kalkuner er meget tæt på forholdene hos kyllinger. Dataene er sparsomme, men viser, at koncentrationerne i lungevæv og C<sub>max</sub> i plasma hos de to arter svarer til hinanden, mens AUC er større hos kalkuner.

### *Mycoplasma spp.*

Der blev forelagt to eksperimentelle undersøgelser og én feltundersøgelse til støtte for indikationen infektion med *Mycoplasma spp.* hos kalkuner. Disse undersøgelser er mindst 25 år gamle. Feltundersøgelsen afspejlede den forventede situation – en blandet infektion, hvori der indgik

---

<sup>3</sup> Wallmann J., Schröer U., Kaspar H. (2007) Quantitative resistance level (MIC) of bacterial pathogen (Escherchia coli, Pasteurella multocida, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella sp., Staphylococcus aureus) isolated from chickens and turkeys: National resistance monitoring by the BVL 2004/2005

<sup>4</sup> Sellyei B Varga Z Szentesi-Samu K Kaszanyitzky E Magyar T (2009) Antimicrobial susceptibility of Pasteurella multocida isolated from swine and poultry Acta Vet Hung 57 (3): 357-67

*Mycoplasma* spp. Undersøgelserne viste, at en dosis på 10 mg/kg kropsvægt i fem dage kontrollerede de kliniske tegn i felten, men at andelen med reisolation kun blev reduceret; ved sværere eksperimentelle infektioner resulterede en dosering på 35 og 66 mg/kg kropsvægt imidlertid i nedsat mortalitet og sværhed af patologiske fund.

For indikationen infektion med *Mycoplasma* spp. hos kalkuner er dokumentationen fyldestgørende, da dyrearten anses for mindre betydningsfuld, og da der kan ekstrapoleres fra data hos kyllinger.

#### *P. multocida*

For indikationen infektion med *P. multocida* hos kalkuner blev der forelagt fire eksperimentelle undersøgelser med en række forskellige doseringer. Mortalitet og morbiditet kunne kontrolleres med doseringer så lave som 1,5 mg/kg kropsvægt og op til 13,02 mg/kg kropsvægt. På grundlag af samtlige data godkendes indikationen behandling af infektion med *P. multocida* hos kalkuner ved en dosis på 10 mg/kg kropsvægt i 3-5 dage.

#### *E. coli*

Til dokumentation for indikationen infektion med *E. coli* blev der forelagt to eksperimentelle undersøgelser og to feltundersøgelser. Feltundersøgelserne var gamle, og de anvendte metoder af ringe kvalitet, hvorfor resultaterne ikke kan anses for at støtte doseringen. I den nyere laboratorieundersøgelse (2007), der simulerede feltbetingelser, blev enrofloxacin administreret til kalkuner i en dosering på 10 mg/kg kropsvægt i fem dage, men andelen af reisolation blev ikke undersøgt. Denne dosering kontrollerede sygdomstegnene. Den eksperimentelle undersøgelse fra 2009 (med et følsomt isolat af *E. coli*) viste, at en daglig dosis på 10 mg /kg kropsvægt i fem dage var mere effektiv til at kontrollere sygdommen og reducere reisolation af *E. coli*, end når den samlede dosis (50 mg/kg kropsvægt) blev administreret i løbet af 20 timer, når der blev påvist *E. coli* i trachea fire dage efter påbegyndelse af behandlingen.

Skønt de forelagte data ikke er tilstrækkelige til konklusivt at underbygge dosisregimet, bør indikationen og dosisregimet bibeholdes i produktresuméerne for de pågældende produkter i betragtning af, at coli-infektion er en meget almindelig sygdom hos kalkuner, og at fluorquinoloner er vigtige til at behandle den.

### **Antimikrobiel resistens hos målpatogenerne**

I Europa er der godkendt en række antibiotika til behandling af coli-infektion hos kyllinger og kalkuner (apramycin, chlortetracyclin, colistin, difloxacin, doxycyclin og sulfadiazin + trimethoprim), men den udbredte multiresistens af patogene *E. coli* har ført til omfattende brug af enrofloxacin. Sædvanligvis opstår resistens over for fluorquinoloner spontant ved punktmutationer, der medfører aminosyresubstitutioner i topoisomerase-subunits *gyrA*, *gyrB*, *parC* eller *parE*, nedsat ekspresion af poriner i ydermembranen eller overekspresion af multistofudstrømningspumper.

Der blev forelagt MIC-data for enrofloxacin over for målpatogener (*E. coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*) isoleret fra luftvejsinfektioner eller septikæmi hos fjerkræ. De forelagte data viser, at MIC-værdierne for *E. coli* er steget gennem de seneste tyve år, og at den godkendte dosering muligvis ikke længere er optimal.

Resistensandelen af *E. coli* fra kyllinger og kalkuner beskrives som lav i undersøgelsen af Wallman 2007, hvor der blev sat et klinisk breakpoint til  $\geq 2$  mg/l, og resistensandelen blev bestemt til at være op til 4,6 % i isolater fra 2004-2005. I EFSA/ECDC's rapport (2012)<sup>5</sup> beskrives resistensen over for ciprofloxacin af indikatorisolater af *E. coli* fra kyllinger imidlertid som moderat til høj med en andel på

<sup>5</sup> European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi: 10.2903/j.efsa.2012.2598. Available online at [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

47 %. Man må være opmærksom på, at denne resistensandel er baseret på epidemiologiske afskæringsværdier for ikke-patogene stammer. Artiklen af de Jong et al<sup>6</sup>, 2012, citerer data fra EASSA indsamlet i EU-lande. Den kliniske resistens af *E.coli* hos kyllinger over for ciprofloxacin var 1,9 % i 1999-2000 og steg i løbet af 2002-2003 til 5,9 % i 2005-2006. Rapporten angiver, at de høje værdier for 2005-2006 skyldtes det høje resistensniveau i Spanien (24 %), som ikke indgik i indberetningerne for 1999-2000. I denne rapport blev den kliniske resistens vurderet efter et CLSI-breakpoint for ciprofloxacin på  $\geq 4$  mg/l. Andelen af *E. coli* med nedsat følsomhed over for ciprofloxacin (baseret på en epidemiologisk afskæringsværdi på 0,06 mg/l) var 19,3 % i 1999-2000 og 33,5 % i 2005-2006.

Der blev oplyst følsomhed af *E.coli* hovedsagelig isoleret i Tyskland som led i resistensovervågningen GermVet 2008<sup>7</sup> og 2009<sup>8</sup> og Germap 2010<sup>9</sup> for perioden 2004-2009. Isolaterne stammede fra tilfælde af luftvejsinfektioner eller septikæmi hos fjerkræ. Der blev anvendt et CLSI-breakpoint på  $\geq 2$  mg/l. Samlet viste ca. 2 000 isolater fra slagtekyllinger, kalkuner og æglæggere MIC-værdier fra 0,015 til  $\geq 32$  µg/ml med en resistensandel på op til 8,7 %. MIC<sub>90</sub> blev i de fleste kilder angivet til 0,5 µg/ml.

I en nylig undersøgelse fra Italien, Russo *et al.* (2012)<sup>10</sup>, blev 30,34 % af 89 isolater af fuglepatogene *E. coli* fra kalkuner klassificeret som resistente over for enrofloxacin, og 40,45 % som intermediært resistente ved et breakpoint på 2 µg/ml.

Enrofloxacin har koncentrationsafhængig baktericid virkning, hvorfor forholdene AUC<sub>0-24h</sub>/MIC og C<sub>max</sub>/MIC anses for at være indikatorer for virkning. Det er blevet hævdet, at AUC<sub>0-24h</sub>/MIC- og C<sub>max</sub>/MIC-forhold på hhv.  $>100$  og  $>8$  er prædiktive for det kliniske udfald af behandling med fluorquinoloner.

Ved kontinuerlig administration i drikkevandet (baseret på en daglig dosis på 10 mg/kg kropsvægt) var steady-state plasmakoncentrationerne (C<sub>ss</sub>) for enrofloxacin  $0,33 \pm 0,04$  µg/ml hos kalkuner og  $0,56 \pm 0,13$  µg/ml hos kyllinger. I betragtning af den interindividuelle variabilitet af C<sub>ss</sub>-værdier og det forhold, at der i flere undersøgelser angives MIC<sub>90</sub>-værdier for enrofloxacin over for *E. coli* på 0,5-1 µg/ml, ser det ud til, at plasmakoncentrationerne ikke vil være over MIC hos alle individer over for alle isolater.

Der blev forelagt en omfattende farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse. Undersøgelsen viste, at når enrofloxacin gives som en oral enkeltdosis på 10 mg/kg kropsvægt mod et mindre følsomt isolat af *E.coli* med en MIC på 0,5 µg/ml, var AUC/MIC 28,8 for kyllinger og 32,2 for kalkuner. Idet der regnes med en koncentration af enrofloxacin på infektionsstedet, lungerne, på 0,84 µg/g, er C<sub>max</sub>/MIC-forholdet for samme patogen langt under den klinisk prædiktive værdi på 8.

<sup>6</sup> de Jong A, Stephan B, Silley P. (2012). Fluoroquinolone resistance in *E. coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU. *Journal of Applied Microbiology*, 112: 239-245.

<sup>7</sup> GermVet (2008) Kaspar H., Römer A., Steinacker U., Mankertz J., Gowik P., Dombrowski S., Banspach N.; Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2008, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-0348-0422-6  
[http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09\\_Untersuchungen/Archiv\\_berichte\\_Resistenzmonitoring/Bericht\\_Resistenzmonitoring\\_2008.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/Archiv_berichte_Resistenzmonitoring/Bericht_Resistenzmonitoring_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=3)

<sup>8</sup> GermVet (2009) Kaspar H., Römer A., Steinacker U., Mankertz J., Gowik P., Dombrowski S., Banspach N.; Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2009, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-0348-0504-9.  
[http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09\\_Untersuchungen/Bericht\\_Resistenzmonitoring\\_2009.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/Bericht_Resistenzmonitoring_2009.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>9</sup> GERMAP (2010) Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). ISBN 978-3-00-031622-7.  
[http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08\\_PresseInfothek/Germap\\_2010.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>10</sup> Russo, E., Lucatello, L., Giovanardi, D., Cagnardi, P., Ortali, G., Di Leva, V., Montesissa, C. (2012). Approved medication of water with enrofloxacin to treat turkey colibacillosis: Assessment of efficacy using a PK/PD approach. *Vet Microbiol*, 161, 206-212.

En undersøgelse af Haritova *et al* (2011)<sup>11</sup> viste, at når kyllinger smittet med *E. coli* O78/H12 (MIC 0,01 µg/ml) blev behandlet med enten 10 mg/kg kropsvægt eller 50 mg/kg kropsvægt enrofloxacin i tre dage, kontrollerede begge doseringer de kliniske tegn, men op til 25 dage efter infektionen kunne patogenet stadig reisoleres fra milten i gruppen på 50 mg/kg kropsvægt, og i lunger, lever, hjerte og milt i gruppen på 10 mg/kg kropsvægt. I en tidligere undersøgelse blev der bestemt en minimal baktericid koncentration (MBC) på 0,06 µg/ml og en mutationshæmmende koncentration (MPC) på 4 µg/ml for denne patogene stamme O78/H12. 0,06 til 4 µg/ml er et bredt vindue for selektion af mutationer, hvilket kan forklare, at den patogene stamme ikke kunne udryddes, selv efter behandling med en høj dosis enrofloxacin.

Foruden gennem vinduer for selektion af mutationer fremmes selektion af resistente stammer af andre egenskaber ved enrofloxacin. F.eks. vil 25-35 % af enrofloxacin til hver en tid være metaboliseret til ciprofloxacin, hvilket resulterer i subterapeutiske koncentrationer af ciprofloxacin, som både kan medføre selektion af resistente stammer og krydsresistens.

I en nylig undersøgelse anvendte Russo *et al* (2012) moderne teknikker til bestemmelse af plasmakoncentrationerne efter stødvis administration af 10 mg/kg kropsvægt enrofloxacin i drikkevandet til kalkuner. C<sub>max</sub> blev bestemt til ca. 0,67 µg/ml hos raske fugle og 0,54 µg/ml hos syge fugle inficeret med fuglepatogene *E. coli* og AUC<sub>0-24</sub> til 7,4 mgh/l hos raske fugle og 7,7 mgh/l hos syge fugle. MIC<sub>50</sub>- og MIC<sub>90</sub>-værdierne for isolaterne af *E. coli* var hhv. 1 og 32 mg/l, hvilket betyder, at C<sub>max</sub>/MIC- og AUC/MIC-forholdene er væsentligt under de fastlagte breakpoints for fluorquinoloner.

Administration af antimikrobielle stoffer i drikkevandet øger selektionstrykket til fordel for resistens som følge af variabiliteten af indtaget og dermed af de farmakokinetiske forhold i populationen. For at der kan anbefales et dosisregime, skal populationens variabilitet og sygdommens indvirkning på de farmakokinetiske parametre være undersøgt. Den kliniske respons påvirkes desuden af den farmakodynamiske variabilitet (værtsrespons, fordeling i populationen af MIC-værdier for målpatogenet). Toutain, 2006<sup>12</sup>, anbefaler et "populationsdosisregime" som det optimale dosisregime for antibiotika, dvs. et regime, der sikrer tilstrækkelig eksponering af størstedelen (90 %) af individerne og så vidt muligt begrænser underekspoeningen af nogle individer for lægemidlet og dermed risikoen for udvikling af resistens.

Desuden er der nylig blevet udviklet farmakokinetiske/farmakodynamiske koncepter, ved hvilke der på grundlag af hypotesen om selektionsvinduet for mutationer fastlægges et dosisregime, der kan begrænse udviklingen af resistente organismer (Drlica & Zhao, 2007)<sup>13</sup>.

Det foreslås derfor, at der fastlægges et nyt dosisregime, der tager hensyn til ændringen i følsomhedsprofilen af *E. coli*, siden enrofloxacin først blev godkendt til fjerkræ, samt nye farmakokinetiske/farmakodynamiske koncepter, der sigter mod at begrænse resistensudviklingen hos målpatogenerne.

---

<sup>11</sup> Haritova, A., V. Urumova, M. Lutckanov, V. Petrov, and L. Lashev. 2011. Pharmacokinetic-pharmacodynamic indices of enrofloxacin in *Escherichia coli* O78/H12 infected chickens. *Food and Chemical Toxicology* 49:1530-1536

<sup>12</sup> Population PK and PK/PD investigations and Monte Carlo simulations for a rational dose regimen. Toutain PL. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006 (29) Suppl 1, 19-21.

<sup>13</sup> Drlica, K., and X. Zhao. 2007. Mutant selection window hypothesis updated. *Clinical Infectious Diseases* 44:681-688.



## Antimikrobiel resistens af fødevarerborne bakterier

Den aktive metabolit af enrofloxacin, ciprofloxacin, er kategoriseret som et afgørende vigtigt antibiotikum i humanmedicin.

Der blev fremlagt en omfattende gennemgang af resistensdata for *E.coli*, *Salmonella* sp og *Campylobacter* spp. (bakterier, der er problematiske for menneskers sundhed) isoleret fra fjerkræ i EU-medlemsstater i perioden 2002-2009.

### *E.coli*

Data fra EU's overvågningsprogrammer viste, at resistensniveauet blandt *E.coli* over for enrofloxacin varierede fra 0 til 47 %, alt efter hvilken EU-medlemsstat, isolaterne hidrørte fra. Andelen med nedsat følsomhed varierede mellem 10 og 50 %. Ifølge EFSA's sammenfattende rapport fra 2010<sup>14</sup> var der 29 % resistens (defineret ved epidemiologiske afskæringsværdier) over for ciprofloxacin hos (kommensale) indikatorisolater af *E.coli* fra slagtekyllinger.

I en nylig undersøgelse fra Italien fandt Russo *et al.* (2012), at 30,34 % af 89 isolater af fuglepatogene *E. coli* fra kalkuner blev klassificeret som resistente over for enrofloxacin og 40,45 % som intermediært resistente ved et breakpoint på 2 µg/ml. Skønt fuglepatogene *E. coli* sædvanligvis anses for ikke-patogene for mennesker, er der evidens for, at visse stammer kan udgøre en potentiel zoonotisk risiko.

Fra et offentligt sundhedsperspektiv er hovedbetænkeligheden vedrørende *E.coli* potentialet for overførsel af resistente gener fra kommensale *E.coli* hos fjerkræ til bakteriestammer, der er potentielt patogene for mennesket. Problemet vedrørende *E.coli* udvikler sig, idet der er evidens for bredspektret betalactamase-producerende (ESBL) *E. coli* (CTX-M1) i forarbejdede kødprodukter og stigende human prævalens af infektioner med ESBL CTX-M1. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om anvendelse af enrofloxacin har sammenhæng med selektion og spredning af CTX-M1, men ESBL *E. coli* kan også være resistente over for fluorquinoloner.

### *Salmonella* spp.

De forelagte data viser, at de *Salmonella*-kontrolprogrammer, der er indført i de seneste 20 år, har nedsat prævalensen af ikke-tyfoide *Salmonella* i fjerkræ. I de stammer, der blev isoleret, var der ingen resistens over for ciprofloxacin. Der er i årevis blevet konstateret nedsat følsomhed (11,3-49,4 %) ved et breakpoint på  $\geq 4$  µg/ml og en MIC for ikke-vildtype på  $\geq 0,12$  µg/ml. EFSA's sammenfattende rapport fra 2010 angav en andel af resistens (defineret ved epidemiologiske afskæringsværdier) på 24 % over for ciprofloxacin for isolater af *Salmonella* spp. fra flokke af avlsdyr, æglæggere og slagtedy. Den fælles videnskabelige udtalelse fra ECDC/EFSA/EMA<sup>15</sup> fastslog, at resistens over for fluorquinoloner hos salmonella er et stort problem for den offentlige sundhed, da ciprofloxacin er det foretrukne antibiotikum til behandling af svære eller invasive infektioner med *Salmonella* hos mennesker. Efter en artikel 34-indbringelsesprocedure for Baytril, oral opløsning, 10 % (EMA/V/A/067) blev indikationen behandling af infektioner med salmonella i oktober 2012 slettet af produktresuméet på grund af manglende dokumentation af dosisregimet, navnlig til udryddelse af infektion, og EU's lovgivning om nationale kontrolprogrammer for bekæmpelse af salmonella hos fjerkræ, der fastslår, at antimikrobielle stoffer kun må anvendes i ekstraordinære tilfælde (forordning (EF) nr. 1177/2006). Heraf konkluderes, at *Salmonella* som målpatogen ligeledes bør slettes af produktresuméerne for alle produkter omfattet af denne indbringelsesprocedure.

<sup>14</sup> European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi: 10.2903/j.efsa.2012.2598. Available online at [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

<sup>15</sup> Joint Opinion on antimicrobial resistance focused on zoonotic infections. EFSA Journal 2009; 7(11):1372. - <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1372.pdf>

## Campylobacter

Ifølge EFSA's sammenfattende rapport fra 2010 var der 47 % resistente organismer (defineret ved epidemiologiske afskæringsværdier) over for ciprofloxacin blandt isolater af *Campylobacter jejuni* fra slagtekyllinger, men andelen varierede medlemsstaterne imellem.

En oversigtsartikel af Luangtongkum et al (2009)<sup>16</sup> nævner, at der også for isolater af *Campylobacter* i mange EU-medlemsstater er iagttaget en støt stigning i resistens over for fluorquinoloner, og at 17-99 % af de stammer af *Campylobacter*, der var isoleret fra mennesker og dyr i regionen, var resistente mod fluorquinoloner, idet det højeste resistensniveau blev indberettet fra Spanien.

I oversigten anføres det, at en lang række undersøgelser har vist hurtig udvikling af fluorquinolon-resistente mutanter hos kyllinger, der oprindeligt blev inficeret med fluorquinolon-følsomme *C.jejuni*, men blev behandlet med enrofloxacin. Den muterede population persisterer også efter fjernelse af selektionstrykket, da resistensen over for fluorquinolon medieret af mutationer af gyrA hos *Campylobacter* kan holde sig stabil og indebærer en bedre tilpasning. Der har været megen debat om, hvorvidt infektion med quinolonresistente *Campylobacter* er forbundet med negative sundhedsvirkninger for mennesker. Undersøgelsen udført af Evans et al (2009)<sup>17</sup> konkluderede, at i Det Forenede Kongerige fik personer, der var smittet med fluorquinolon-resistente *Campylobacter*, ikke sværere sygdom end de, der var smittet med følsomme *Campylobacter*, selv når anvendelse af antibiotika tages i betragtning. Dog oplyste forfatterne ikke, om der var indvirkning på nærmere bestemte sårbare undergrupper.

CVMP gennemgik i en offentlig udtalelse fra 2007<sup>18</sup> sundhedsvirkningen af infektioner med fødevarerborne bakterier, der var blevet fluorquinolon-resistente som følge af anvendelse af fluorquinoloner i fødevarerproducerende dyr i EU. Disse anbefalinger blev overført til CVMP's strategi for 2011-2015 og anvendt i den foregående artikel 35-indbringelse vedrørende alle veterinærlægemidler, der er bestemt til fødevarerproducerende arter, og som indeholder quinoloner og/eller fluorquinoloner som aktivt stof (EMA/V/A/049)<sup>19</sup>, samt i nærværende indbringelse.

## **Sikkerheden for måldyreaten**

Tolerancedata fra 2009 viser, at når enrofloxacin i doser på 300 og 600 mg/kg kropsvægt blev administreret som enkelt dosis eller i 5 dage til 21 dage gamle slagtekyllinger, iagttoges diarré og abnorm adfærd såsom utilbøjelighed til at bevæge sig, nedsat motorisk aktivitet og svækket koordination af bevægelser. Der fandtes ikke unormale forhold ved palpation af de undersøgte led og overfladen af ledbrusken. Kvantitativ histopatologisk vurdering viste ingen væsentlige ændringer i den undersøgte ledbrusk hos fugle behandlet med doser op til 100 mg/kg kropsvægt/dag. Hos fugle, der

<sup>16</sup> Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue CM, Zhang Q (2009) Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol* Mar; 4(2): 189-200

<sup>17</sup> Evans MR, Northey G, Sarvotham TS, Rigby CJ, Hopkins AL, Thomas DR (2009) Short-term and medium-term clinical outcomes of quinolone-resistant *Campylobacter* infection. *Clinical Infectious Diseases* 48, 1500-1506.

<sup>15</sup> Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund JH, Johnson BP, Moore KA, Osterholm MT and the investigation team (1999) Quinolone resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota 1992-1998. *The New England Journal of Medicine* 340 (20) 1525-32

<sup>16</sup> Nelson JM, Smith KE, Vugia DJ, Rabatsky-Her T, Segler SD, Kassenborg HD, Zansky SM, Joyce K, Marano N, Hoekstra RM, Angulo FJ. Prolonged diarrhea due to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* infection (2004) *J Infect Dis* 190 (6) 1150

<sup>17</sup> Engberg J, Neimann J, Møller Nielsen E, Møller Aarestrup F, Fussing V. Quinolone resistant *Campylobacter* infections: Risk factors and clinical consequences (2004) *Emerg Infect Dis* 10 (6) 1056-1063

<sup>18</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf)

<sup>18</sup> Helms M, Simonsen J, Olsen KEP, Molbak K (2005) Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study *J Infect Dis* 191 (9) 1570

<sup>19</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones\\_containing\\_medicinal\\_products/vet\\_referral\\_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones_containing_medicinal_products/vet_referral_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)

fik  $\geq 50$  mg/kg kropsvægt/dag i 5 dage, iagttoges dosisafhængigt unormalt totalindeks for forandringer i caput femoris, femurkondylerne og tibiakondylerne. En margin på mindst fem gange den anbefalede dosis var uden risiko.

Endnu en undersøgelse fra de samme forfattere fastslog, at behandling med en terapeutisk dosis af enrofloxacin af længere varighed (op til 35 dage) hos 21 dage gamle slagtekyllinger ikke forårsagede artropati hos kyllinger under opvækst, og at der ikke er toksicitet som følge af kumulative effekter.

Disse data giver viden om de mulige følger af et ændret dosisregime for måldyreartens sikkerhed.

### **Tilbageholdelsestider**

Der blev forelagt både interne og publicerede data til at belyse et billede af depletionen af rester i spiseligt væv efter oral behandling med veterinærlægemidler indeholdende enrofloxacin i en dosis på 10 mg/kg kropsvægt/dag i 5 på hinanden følgende dage til kyllinger og kalkuner. For begge arter er de foreliggende data ret svingende både i kvalitet og udfald.

Mange af de forelagte undersøgelser var ikke i overensstemmelse med nuværende retningslinjer, idet nogle markedsføringstilladelsesindehavere kun forelagde sammenfatninger af de data, de er i besiddelse af, men ikke detaljer om de anvendte analysemetoder og metodevalideringsdata eller data til påvisning af analysandernes stabilitet i forskellige opbevaringsmedier i tidsrummet fra prøvetagning til analyse eller under behandling af prøverne. Disse undladelser medvirker til de usikkerheder, der desuden opstår som følge af variabiliteten i resultaterne af de forelagte undersøgelser. Andre markedsføringstilladelsesindehavere leverede imidlertid disse data, og undersøgelserne fra disse virksomheder giver derfor et mere pålideligt grundlag for en konklusion om tilbageholdelsestider for kød.

Skønt de forelagte undersøgelser ikke alle anses for lige pålidelige, forsøgte CVMP at foretage en "poollet" statistisk analyse af alle data fra alle undersøgelserne, men konstaterede, at denne metode ikke kunne anvendes, da de statistiske parametre (defineret ved Bartlett-, Shapiro-Wilk- og ANOVA-test (manglende lighed)) viste væsentlig afvigelse fra normalitet ( $p < 0,01$ ), dvs. dataene var ikke normalfordelt og udviste ikke homogen varians. Dataene var for variable til at kunne analyseres på denne måde, fordi undersøgelserne ikke var tilstrækkeligt ensartede, og visse aspekter af forsøgsdesign ikke kunne tages i betragtning ved fortolkning af resultaterne. Disse aspekter er:

- Den i undersøgelsen anvendte fuglerace, mere eller mindre hurtigvoksende, forskellig metabolisme.
- Størrelsen og vægten af de i undersøgelserne anvendte fugle, der varierede betydeligt og stemte ikke overens med den beregnede tilbageholdelsestid for hver undersøgelse.
- Administrationsmetoden: I nogle undersøgelser anvendtes gavage (som forbedrer doseringsnøjagtigheden, men også (potentielt) påvirker stoffets metaboliske profil, da der reelt er tale om en bolus og ikke-kontinuerlig dosering), og i andre undersøgelser anvendtes administration i drikkevandet som foreskrevet i produktresuméerne (hvilket kan give mere varierende resultater, fordi nogle fugle drikker mere medicineret vand end andre, men er mere repræsentativt for feltbetingelser).
- I nogle tilfælde er anvendt korrektionsfaktorer for den beregnede nøjagtighed af analysemetoderne, i andre ikke.
- I størstedelen af undersøgelserne var beskrivelsen ikke i overensstemmelse med nuværende standarder, idet der manglede rådata, valideringsdata for analysemetoder og data om stabilitet ved opbevaring.

CVMP overvejede desuden, om der kunne være væsentlige formuleringsbetingede forskelle som årsag til variabiliteten i metabolisering og depletion betinget af potentielle forskelle i biotilgængelighed. Produkterne er imidlertid meget ensartede i formulering og indeholder de samme hjælpestoffer. Alle produkter er vandige opløsninger og indeholder et opløselighedsfremmende middel, såsom kaliumhydroxid eller eddikesyre, og et konserveringsstof, såsom benzylalkohol, og er fyldt op til volumen med vand. Intet peger derfor på forskelle i formulering som årsag til den iagttagne variabilitet mellem de forelagte undersøgelser.

Variabiliteten af dataene fører til en beregnet tilbageholdelsestid for kyllinger på mellem 4 og 8 dage og for kalkuner mellem 4 og 13 dage, alt efter de enkelte undersøgelser. I udvalget var der enighed om at fastsætte de mest forsigtige tilbageholdelsestider, der kunne udledes af de bedst udførte og beskrevne undersøgelser, altså 7 dage for kyllinger og 13 dage for kalkuner. De længere tilbageholdelsestider støttes også af de bibliografiske data. Dette forslag vil garantere sikkerheden for forbrugerne af kød og indmad fra kyllinger og kalkuner, der er behandlet med veterinærlægemidler indeholdende enrofloxacin efter administration gennem drikkevandet til kyllinger og kalkuner i den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt i 5 på hinanden følgende dage.

### 3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Der er forelagt tilstrækkelig dokumentation for indikationerne infektion med *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarium*, *P.multocida* og *E.coli* hos kyllinger og *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* og *E.coli* hos kalkuner.

Indikationen behandling af salmonellainfektioner skal slettes fra produktresuméet på grund af manglende dokumentation af dosisregimet, navnlig til udryddelse af infektion, og i henhold til EU's lovgivning om nationale kontrolprogrammer for bekæmpelse af salmonella hos fjerkræ, der foreskriver, at antimikrobielle stoffer ikke må anvendes, bortset fra i ekstraordinære tilfælde (forordning (EF) nr. 1177/2006).

Der er konstateret risiko for utilstrækkelig dosering over for målpatogenerne, navnlig *E.coli*, både hos kyllinger og kalkuner. Både MIC-værdier og resistens er påvist at være tiltagende i EU. Det nuværende dosisregime ved infektion med *E. coli* anses ikke for at være optimeret hvad angår virkning eller begrænsning af resistensudvikling hos denne målpatogen. Der er derfor behov for en farmakokinetisk/farmakodynamisk populationsanalyse, således at dosisregimet kan optimeres, dels i forhold til ændringen i følsomhedsprofilerne af *E.coli* siden enrofloxacin først blev godkendt til fjerkræ, dels nye farmakokinetiske/farmakodynamiske koncepter

Tilbageholdelsestiden bør sættes til 7 dage for kyllinger og 13 dage for kalkuner for at sikre forbrugerne ved den anbefalede dosering på 10 mg /kg kropsvægt i 5 på hinanden følgende dage.

Det overordnede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidler indeholdende enrofloxacin til administration gennem drikkevandet til kyllinger og/eller kalkuner (se bilag I) anses for positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer i produktinformationen (se bilag III) og – da der kræves flere data for fuldt at imødegå de folkesundhedsproblemer, som har udløst denne indbringelsesprocedure – under forudsætning af, at der fastsættes visse betingelser for markedsføringstilladelserne (se bilag IV).

Data, der genereres til opfyldelse af disse betingelser, skal vurderes af CVMP for at videreføre den harmoniserede EU-tilgang ved denne indbringelsesprocedure og på baggrund af vigtigheden af at fastlægge et optimalt dosisregime for denne række produkter i hele EU. CVMP's konklusion om benefit/risk-forholdet vil blive underkastet en ny vurdering i overensstemmelse med bestemmelserne i disse betingelser.

## Begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Ud fra følgende betragtninger:

- på grundlag af de foreliggende data fandt CVMP, at indikationerne bør opretholdes for infektion med *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarium*, *P.multocida* og *E.coli* hos kyllinger og *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* og *E.coli* hos kalkuner
- CVMP fandt, at indikationen behandling af salmonellainfektioner bør slettes af produktresuméerne på grund af manglende dokumentation af dosisregimet, navnlig til udryddelse af infektion, og i henhold til EU's lovgivning om nationale kontrolprogrammer for bekæmpelse af salmonella hos fjerkræ, der fastslår, at antimikrobielle stoffer ikke må anvendes, bortset fra i ekstraordinære tilfælde (forordning (EF) nr. 1177/2006)
- på grundlag af de foreliggende data fandt CVMP, at det nuværende doseringsregime ved infektion med *E. coli* ikke er optimeret hvad angår virkning eller begrænsning af resistensudvikling hos denne målpatogen
- CVMP fandt, at dosisregimet bør optimeres af hensyn til virkningen og for at begrænse potentialet for yderligere resistensudvikling hos målpatogenerne under hensyntagen til den ændrede følsomhedsprofil af *E. coli*, siden enrofloxacin først blev godkendt til fjerkræ, og til nye farmakokinetiske/farmakodynamiske koncepter
- ud fra de foreliggende restkoncentrationsdata hos kyllinger og kalkuner fandt CVMP, at en tilbageholdelsesperiode på 7 dage for kød og indmad fra kyllinger og 13 dage for kød og indmad fra kalkuner var sikker
- CVMP anså det overordnede benefit/risk-forhold for at være positivt for veterinærlægemidler indeholdende enrofloxacin til administration gennem drikkevandet til kyllinger og/eller kalkuner (se bilag I) under forudsætning af ændringer i produktinformationen og fastsættelse af visse betingelser for markedsføringstilladelserne

anbefalede CVMP ændring af markedsføringstilladelserne for veterinærlægemidler indeholdende enrofloxacin til administration gennem drikkevandet til kyllinger og/eller kalkuner (se udtalelsens bilag I) med henblik på ændringer i produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne som angivet i bilag III.

Betingelserne for markedsføringstilladelserne fremgår af bilag IV.

## **Bilag III**

**Ændringer i de relevante afsnit af produktresuméerne,  
etiketteringen og indlægssedlerne**

## Produktresumé

For alle produkter indsættes følgende, og den eksisterende tekst slettes:

### 4.2 Terapeutiske indikationer, med angivelse af de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Behandling af infektioner med følgende enrofloxacin-følsomme bakterier:

#### Kyllinger

*Mycoplasma gallisepticum*

*Mycoplasma synoviae*

*Avibacterium paragallinarum*

*Pasteurella multocida*

*Escherichia coli*.

#### Kalkuner

*Mycoplasma gallisepticum*

*Mycoplasma synoviae*

*Pasteurella multocida*

*Escherichia coli*.

For alle produkter tilføjes:

### 4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes forebyggende.

Må ikke anvendes ved forekomst af resistens/krydsresistens over for (fluor)quinoloner i den flok, der påtænkes behandlet.

.....

For alle produkter tilføjes:

### 4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart

.....

Behandling af infektioner med *Mycoplasma spp.* medfører ikke nødvendigvis udryddelse af organismen.

For alle produkter tilføjes:

### 4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Siden enrofloxacin først blev godkendt til anvendelse hos fjerkræ, har der været et udtalt fald i følsomheden af *E.coli* over for fluorquinoloner, og der er udviklet resistente organismer. Der er desuden beskrevet resistens af *Mycoplasma synoviae* i EU.

For alle produkter indsættes følgende, og den eksisterende tekst slettes:

### 4.9 Mængde(r), der skal indgives, og indgivelsesvej

#### Kyllinger og kalkuner

10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt/dag i 3-5 på hinanden følgende dage.

Behandling i 3-5 på hinanden følgende dage; behandling i 5 på hinanden følgende dage ved blandede infektioner eller kronisk fremadskridende tilfælde. Hvis der ikke opnås klinisk bedring i løbet af 2-3 dage, bør anden antimikrobiel behandling baseret på følsomhedsbestemmelse overvejes.

Rettes, hvor det er relevant:

### 4.11 Tilbageholdelsestid(er)

Kyllinger: Kød og indmad: 7 dage.

Kalkuner: Kød og indmad: 13 dage.

Ikke til anvendelse hos fugle, der producerer æg til konsum.

Må ikke administreres til erstatningsfugle for æglæggere mindre end 14 dage inden æglægning.

For alle produkter indsættes følgende, og teksten rettes, hvor det er nødvendigt:

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

**Farmakoterapeutisk klassifikation:** Antibakterielle quinoloner og quinoxaliner, fluorquinoloner.

**ATCvet-kode:** QJ01MA90.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Antibakterielt spektrum

Enrofloxacin er aktivt mod mange gramnegative bakterier, mod grampositive bakterier og mod *Mycoplasma* spp.

Der er påvist *in vitro*-følsomhed af stammer af i) Gramnegative arter såsom *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* og *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* samt ii) *Mycoplasma gallisepticum* og *Mycoplasma synoviae* (se pkt. 4.5).

Resistenstyper og resistensmekanismer

Resistens over for fluorquinoloner er beskrevet at skyldes fem kilder, nemlig i) punktmutationer i de gener, der koder for DNA-gyrase og/eller topoisomerase IV med deraf følgende ændringer i det pågældende enzym, ii) ændringer i permeabiliteten for lægemidler hos gramnegative bakterier, iii) effluksmekanismer, iv) plasmidmedieret resistens og v) gyrase-beskyttende proteiner. Alle disse mekanismer medfører nedsat følsomhed af bakterierne over for fluorquinoloner. Krydsresistens er almindelig i klassen af fluorquinoloner.

## Mærkning:

Rettes, hvor det er relevant:

<b>8. TILBAGEHOLDELSESTID</b>
-------------------------------

Kyllinger: Kød og indmad: 7 dage.

Kalkuner: Kød og indmad: 13 dage.

Ikke til anvendelse hos fugle, der producerer æg til menneskeføde.

Må ikke administreres til erstatningsfugle for æglæggere mindre end 14 dage inden æglægning.



## Indlægsseddel:

For alle produkter indsættes følgende, og den eksisterende tekst slettes:

### 4. INDIKATIONER

Behandling af infektioner med følgende enrofloxacin-følsomme bakterier:

#### Kyllinger

*Mycoplasma gallisepticum*

*Mycoplasma synoviae*

*Avibacterium paragallinarum*

*Pasteurella multocida*

*Escherichia coli*.

#### Kalkuner

*Mycoplasma gallisepticum*

*Mycoplasma synoviae*

*Pasteurella multocida*

*Escherichia coli*.

For alle produkter tilføjes:

### 5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes forebyggende.

Må ikke anvendes ved forekomst af resistens/krydsresistens over for (fluor)quinoloner i den flok, der påtænkes behandlet.

.....

For alle produkter indsættes følgende, og den eksisterende tekst slettes:

### 8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

#### Kyllinger og kalkuner

10 mg enrofloxacin/kg kropsvægt/dag i 3-5 på hinanden følgende dage.

Behandlingsvarighed 3-5 på hinanden følgende dage; 5 på hinanden følgende dage ved blandede infektioner eller kronisk fremadskridende tilfælde. Hvis der ikke opnås klinisk bedring i løbet af 2-3 dage, bør anden antimikrobiel behandling baseret på følsomhedsbestemmelse overvejes.

Rettes, hvor det er relevant:

### 10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kyllinger: Kød og indmad: 7 dage.

Kalkuner: Kød og indmad: 13 dage.

Ikke til anvendelse hos fugle, der producerer æg til menneskeføde.

Må ikke administreres til erstatningsfugle for æglægtere mindre end 14 dage inden æglægning.

For alle produkter tilføjes:

### 12. SÆRLIGE ADVARSLER

Siden enrofloxacin først blev godkendt til anvendelse hos fjerkræ, har der været et udtalt fald i følsomheden af *E.coli* over for fluorquinoloner, og der er udviklet resistente organismer. Der er desuden beskrevet resistens af *Mycoplasma synoviae* i EU.

.....

## Bilag IV

### Betingelser for markedsføringstilladelserne

Følgende betingelser skal opfyldes af alle indehavere af markedsføringstilladelsen (se bilag I):

- I betragtning af de fald, der er iagttaget i følsomhedsprofilerne af *E. coli* i EU's overvågning, siden enrofloxacin først blev godkendt til fjerkræ, bør der opstilles et dosisregime på grundlag af nye undersøgelser, der inddrager den nuværende følsomhed af *E. coli*, og nye farmakokinetiske/farmakodynamiske koncepter, der sigter mod at begrænse udviklingen i resistens over for målpatogenerne.

I denne sammenhæng anses kalkuner for en mindre betydningsfuld dyreart.

- Indehaverne af markedsføringstilladelse skal desuden fremlægge videnskabelig begrundelse for, at dette nye dosisregime vil være effektivt til behandling af infektioner med de øvrige målpatogener i produktresuméet.
- Når der ændres i dosisregimet for kyllinger og/eller kalkuner, skal der fastsættes passende tilbageholdelsestider i henhold til de nuværende retningslinjer. Der skal desuden forelægges en revideret miljørisikovurdering, og derudover skal potentielle virkninger for brugerens og måldyreartens sikkerhed gennemgås. Hvis tilbageholdelsestiden for kalkuner er ekstrapoleret fra restkoncentrationsundersøgelser hos kyllinger, skal der anvendes en ekstra sikkerhedsfaktor, der tager de tidligere restkoncentrationsundersøgelser i betragtning, som viste, at depletionen af enrofloxacin er langsommere hos kalkuner end hos kyllinger.
- Der skal forelægges en ny overordnet vurdering af benefit/risk-forholdet for produkterne til behandling af luftvejssygdom hos kyllinger og kalkuner.

Ovenstående data skal forelægges CVMP til vurdering senest 3 år efter Kommissionens beslutning om denne indbringelsesprocedure.