

## **Anhang I**

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,  
Stärken der Tierarzneimittel, Tierarten, Arten der  
Anwendung, der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für  
das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Österreich	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9- 11 1160 Wien Österreich	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Österreich	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner (Broiler, Zuchtbroiler, Ersatzhühner), Puten
Österreich	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Österreich	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Belgien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Niederlande	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Belgien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Belgien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Belgien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Kaninchen
Belgien	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Belgien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Belgien	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Deutschland	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Bulgarien	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomay Bulgarien	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Bulgarien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Bulgarien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Bulgarien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler
Bulgarien	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgarien	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler
Bulgarien	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgarien	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler
Bulgarien	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Bulgarien	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Niederlande	Интерфлоркс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Zypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Deutschland	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Lösung zur oralen Anwendung	Oral	Hühner (Broiler und Zuchthühner), Puten
Zypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Deutschland	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	Lösung zur oralen Anwendung	Oral	Broiler, Aufzuchtgeflügel, Puten
Zypern	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	Lösung zur oralen Anwendung	Oral	Hühner und Kaninchen
Zypern	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	Lösung zur oralen Anwendung	Oral	Hühner und Puten
Tschechische Republik	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Puten

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Tierarten</b>
Tschechische Republik	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Tschechische Republik	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner, nicht- wiederkäuende Kälber und Schweine
Tschechische Republik	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Tschechische Republik	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner, nicht-wiederkäuen de Kälber und Schweine
Tschechische Republik	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Slowakische Republik	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Schweine, Kälber, Hühner (Broiler), Puten
Tschechische Republik	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Tschechische Republik	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	FLOXACIN 100 mg/ml, konzentrat pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Tschechische Republik	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slowakische Republik	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner und Puten
Tschechische Republik	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Tschechische Republik	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 krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Tschechische Republik	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	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner - Broiler und Puten
Dänemark	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Deutschland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Dänemark	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Nicht-eierlegendes Geflügel
Estland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler
Estland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Rinder (Kälber), Schweine, Hühner (Broiler), Katzen, Hunde

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel
Frankreich	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankreich	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Puten und Kaninchen
Frankreich	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Spanien	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Frankreich	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	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Frankreich	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	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Frankreich	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten



<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Tierarten</b>
Frankreich	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Frankreich	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler, Ersatzhühner, Zuchtbroiler) und Puten
Frankreich	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	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Frankreich	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	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler, Ersatzhühner, Zuchtbroiler) und Kaninchen
Deutschland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Deutschland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Deutschland	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Deutschland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Deutschland	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Deutschland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Tierarten</b>
Deutschland	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner (Broiler, Broiler-Elterntiere, Junghennen), Kaninchen
Deutschland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Niederlande	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Deutschland	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Deutschland	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Deutschland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Deutschland	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Deutschland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Deutschland	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Tierarten</b>
Griechenland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Puten
Griechenland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Puten
Griechenland	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Frankreich	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Puten
Griechenland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Puten
Griechenland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Puten
Griechenland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Griechenland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
Griechenland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Puten
Griechenland	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanien	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner
Ungarn	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Ungarn	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Ungarn	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Schweine, Rinder (Kälber), Broiler- Hühner, Hunde, Katzen
Ungarn	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungarn	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Ungarn	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner
Ungarn	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Ungarn	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Schweine und Puten
Ungarn	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Ungarn	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml konzentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Ungarn	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Ungarn	Ganadexil Enrofloxacin belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner
Ungarn	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Ungarn	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Ungarn	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
Ungarn	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Ungarn	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner
Ungarn	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungarn	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Ungarn	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungarn	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Ungarn	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Syvaquinol 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Irland	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Irland	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Irland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner (Broiler, Zuchtbroiler, Ersatzhühner), Puten
Irland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98- 7a, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Irland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98- 7a, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Irland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Niederlande	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Irland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Deutschland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Irland	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Belgien	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Italien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten



Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Italien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Italien	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italien	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Puten, Perlhühner, Enten, Fasane, Wachteln, Kaninchen
Italien	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Frankreich	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Kaninchen
Italien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Kaninchen
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Kaninchen

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Italien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Italien	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italien	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Puten, Kaninchen
Lettland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Lettland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Lettland	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Lettland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Lettland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Lettland	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Lettland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Kälber, Schweine, Hunde, Katzen, Hühner (Broiler), Tauben
Litauen	CENAVISIA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler-Hühner
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Rinder, Schweine, Tauben, Hunde und Katzen
Litauen	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungarn	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Litauen	PPHU "INEX" Partnership, ul. Bialostocka 12, 11-500 Giżycko Polen	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Puten, Tauben, Rinder, Schweine, Hunde und Katzen
Litauen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas pauščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel
Litauen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Luxemburg	Bayer Belgium J.E. Mommaertsiaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Luxemburg	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Luxemburg	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u., Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Malta	Aerden L.V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgien	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Rumänien	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slowakei	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Niederlande	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Niederlande	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Niederlande	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Niederlande	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Niederlande	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Niederlande	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Niederlande	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Deutschland	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Polen	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżonowska 21, 58-260 Bielawa Polen	Enrofloksacyna 10% płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Rinder, Schweine, Hunde, Hühner, Puten und Tauben

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Polen	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysa 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	Lösung zum Eingeben zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Schweine, Hühner (Broiler und Legehennen) und Tauben
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Tauben
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Polen	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Puten und Tauben
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner, Rinder, Schweine, Hunde, Katzen und Tauben

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Polen	Scan Vet Polen Sp. z o.o. Skiereszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Polen	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten (Broiler); Tauben, die nicht für den menschlichen Verzehr bestimmt sind
Polen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Kaninchen
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml konzentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten



Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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 indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler, Ersatzhühner, Zuchtbroiler), Kaninchen
Polen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner
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	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben zur Verwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler, Ersatzhühner, Zuchtbroiler) und Kaninchen
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	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
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	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner (Broiler)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler
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	Lösung zum Eingeben	Oral	Broiler
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	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Rumänien	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel
Rumänien	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari Rumänien	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Rumänien	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Rumänien	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel und Schweine
Rumänien	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Rumänien	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Rumänien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Rumänien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Spanien	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel
Rumänien	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungarn	Enrocin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Rumänien	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Spanien	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Hühner)
Rumänien	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Rumänien	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Rumänien	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98- 7a 08028-Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Rumänien	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Frankreich	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler- Hühner, Zuchthennen, Puten, Zuchtputen)
Rumänien	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Rumänien	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel, Schweine
Rumänien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel, Kaninchen
Rumänien	Vetoquinol Blowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler), Rinder (Kälber), Schweine
Rumänien	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipeștii de Pădure, Jud. Prahova, Rumänien	Enrofloxacină 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Kälber, Lämmer, Kitze, Ferkel, Geflügel, Hunde, Katzen
Rumänien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Slowakei	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slowakei	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Schweine, Kälber, Lämmer, Kitze, Geflügel (Hühner und Puten)
Slowakei	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Slowakei	Ceva Animal Health Slowakei, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slowakei	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Slowakei	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner
Slowakei	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	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Slowakei	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Slowenien	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Slowenien	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Slowenien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Slowenien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Slowenien	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Slowenien	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Slowenien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankreich	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Spanien	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Spanien	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Spanien	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Spanien	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler)
Spanien	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Spanien	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler)
Spanien	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Spanien	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner und Puten
Spanien	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Spanien	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Spanien	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler)
Spanien	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler)
Spanien	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spanien	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler)



Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler)
Spanien	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
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	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
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	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Hühner - Broiler und Kaninchen
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	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
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	Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
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	Lösung zur Anwendung im Trinkwasser	Oral	Hühner (Broiler, Ersatzhühner, Zuchtbroiler) und Kaninchen
Spanien	Laboratorios Syva, s.a.u., Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler)
Spanien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Geflügel (Broiler und Mastputen), Kaninchen
Spanien	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	HIPRALONA ENRO-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Geflügel (Broiler und Mastputen), Kaninchen
Spanien	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanien	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktbezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Tierarten
Spanien	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Spanien	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler)
Spanien	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Spanien	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler, Ersatzhühner, Zuchtbroiler und Puten)
Spanien	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler)
Spanien	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Spanien	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben zur Verabreichung im Trinkwasser	Oral	Geflügel (Broiler)
Spanien	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5ª 08017 Barcelona Spanien	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Geflügel (Broiler und Zuchtbroiler)
Schweden	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zur Anwendung im Wasser	Oral	Geflügel
Schweden	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Deutschland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>INN</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>	<b>Tierarten</b>
Vereinigtes Königreich	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Vereinigtes Königreich	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Vereinigtes Königreich	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slowenien	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner Kaninchen
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Eingeben	Oral	Hühner und Puten

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage**

# Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung aller Enrofloxacin-enthaltenden Tierarzneimittel zur Verabreichung an Hühner und/oder Puten über das Trinkwasser (*siehe Anhang I*)

## 1. Einleitung

Enrofloxacin ist ein synthetisches Chemotherapeutikum aus der Klasse der Fluorchinolonecarbonsäurederivate. Seine antibakterielle Wirksamkeit richtet sich gegen ein breites Spektrum gramnegativer und grampositiver Bakterien. Durch seine bakterizide Wirkung hemmt es die bakterielle DNA-Gyrase. Enrofloxacin ist ausschließlich für die Anwendung bei Tieren bestimmt. Fluorchinolone gelten in der Tiermedizin als besonders wichtige Antibiotika zur Behandlung von septikämischer Kolibazillose und chronischer Atemwegserkrankung bei Geflügel.

Tierarzneimittel als Lösung zum Eingeben enthalten 50 mg, 100 mg oder 200 mg Enrofloxacin pro ml zur Verabreichung im Trinkwasser. Alle Tierarzneimittel werden in der Dosis von 10 mg Enrofloxacin pro kg Körpergewicht (KG) verabreicht.

Im Nachgang zu einem Befassungsverfahren (EMA/V/A/067) nach Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG wurde die Produktinformation des „Pionier“-Produktes „Baytril 10% Lösung zum Eingeben“ und zugehöriger Bezeichnungen vollständig mit einem Beschluss der Kommission vom 8. Oktober 2012<sup>1</sup> harmonisiert.

Bei dem vorstehend genannten Befassungsverfahren für Baytril 10% Lösung zum Eingeben und zugehöriger Bezeichnungen nach Artikel 34 wurde ersichtlich, dass einige der Indikationen für die Anwendung bei Hühnern und Puten als Zieltierarten nicht dem Prinzip der verantwortungsvollen Anwendung antimikrobieller Tierarzneimittel entsprachen, woraufhin diese Indikationen aus der harmonisierten Produktinformation entfernt wurden. Darüber hinaus gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass unzureichende Daten zur Optimierung des Verabreichungsschemas zur Behandlung von *Escherichia coli* bei Hühnern und/oder Puten vorlagen.

Das Vereinigte Königreich stellte außerdem fest, dass die Wartezeiten für Enrofloxacin-enthaltende Lösungen zum Eingeben von 3 bis 15 Tagen bei Hühnern und von 3 bis 13 Tagen bei Puten zwischen Mitgliedstaaten variieren. Daher schickte das Vereinigte Königreich der Europäischen Arzneimittel-Agentur am 18. Oktober 2012 eine Mitteilung über eine Befassung nach Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für alle Enrofloxacin-enthaltenden Tierarzneimittel, die im Trinkwasser an Hühner und/oder Puten zu verabreichen sind. Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde ersucht, die Anwendungsgebiete, Dosierungsschemas und Wartezeiten für Hühner und Puten zu prüfen, um die Verbrauchersicherheit und die Wirksamkeit der Behandlung bei Hühnern und Puten sicherzustellen sowie das Risiko der Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz gegen Enrofloxacin zu senken.

---

<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)

## 2. Diskussion

### Sachverhalte in Zusammenhang mit der Wirksamkeit

#### Hühner

##### *Mycoplasma* spp.

Es wurden elf Referenzen als Beleg für die Indikation zur Behandlung von *Mycoplasma* spp. eingereicht, von denen zwei aus der Zeit nach 2000 datiert waren. In den meisten Studien wurde eine experimentelle Inokulation mit *M. gallisepticum* durchgeführt. Sie zeigen, dass 10 mg/kg KG Enrofloxacin Mortalität und Morbidität wirksam reduziert und nach der Inokulation bis zu 4 Wochen lang weniger Pathogene isoliert wurden. Eine Studie zeigte außerdem, dass die kontinuierliche Verabreichung des Produkts mit 10 mg/kg KG einer bolusartigen Gabe derselben Dosisrate überlegen war. Der jüngste Bericht (Reinhardt et al 2005)<sup>2</sup> zeigte, dass selbst nach Gabe von 10 mg Enrofloxacin pro kg KG das Pathogen nicht komplett beseitigt war und es bei Reizbelastung der Geflügel bis zu 3 Monate nach der ersten Inokulation zu einer Reaktivierung von *M. gallisepticum* kam.

Unter Feldbedingungen ist *Mycoplasma* normalerweise Teil einer Mischinfektion, daher kann es schwierig sein, die Wirksamkeit bei dieser Indikation im Feld aufzuzeigen. Einmal infizierte Geflügel können Träger bleiben, und wenngleich Antibiotika klinische Anzeichen und Läsionen mindern können, beseitigen sie nicht die Infektion. Kontrollprogramme zielen darauf ab, Infektionen aus Zuchtbeständen zu eliminieren.

*Mycoplasma* spp. werden bei Überwachungs- oder Kontrollprogrammen selten berücksichtigt, und eine verbreitete Resistenz in der EU oder ein Wirksamkeitsmangel der Dosis zur Behandlung von Mykoplasmosen ist schwer nachzuweisen. Es wurden zwei Referenzen vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Enrofloxacin im Jahr 1993 bei Isolaten von *M. gallisepticum* 0,0125-0,1 µg/ml und bei *M. synoviae* 0,0125-0,8 µg/ml betrug, im Jahr 1997 jedoch 0,025-1,0 µg/ml (*M.-gallisepticum*-Isolate) bzw. 0,05-0,5 µg/ml (*M. synoviae*). Unter Anwendung des Resistenzgrenzwerts des CLSI (*Clinical Laboratory and Standards Institute*) von  $\geq 2$  µg/ml zeigt ein Bericht, dass sich der obere MHK-Bereich bei *M. synoviae* im Jahr 2008 in den Niederlanden weiter bis auf 2/4 µg/ml erhöht hat und eine Resistenz von 11,7 % festgestellt wurde. Zwar sind die Methoden nicht direkt vergleichbar, dennoch liefern sie Indizien dafür, dass sich die Empfindlichkeit mit der Zeit abschwächt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Konzentration von Enrofloxacin in der Lunge von Hühnern nach Gabe von 10 mg Enrofloxacin pro kg KG einheitlich mit 0,88 µg/g angegeben wurde. Dies würde bedeuten, dass im Lungengewebe keine ausreichenden Konzentrationen erreicht werden, um bei einem MHK von  $\geq 1$  µg/ml Wirksamkeit gegen *Mycoplasma* spp. zu erzielen.

Trotz gewisser Mängel in einzelnen klinischen Studien sind die zur Unterstützung der Indikationen zur Behandlung von *M. synoviae* und *M. gallisepticum* bei Hühnern vorgelegten Daten dennoch ausreichend. Die Daten liefern keine schlüssige Begründung für die vorgeschlagene Dosisrate gegen die genannten Mykoplasma-Arten. Obwohl einige Daten für die Entwicklung von Resistenz bei Mykoplasmen sprechen, werden diese Organismen bei Überwachungsprogrammen selten berücksichtigt, und eine verbreitete Resistenz in der EU oder ein Wirksamkeitsmangel der Dosis ist schwer nachzuweisen. Es sollte daher ein Warnhinweis in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels aufgenommen werden, dass bei *M. synoviae* in der EU Resistenz festgestellt worden ist, um auf das entsprechende Risiko hinzuweisen. Ferner sollte auch in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels ein Warnhinweis

---

<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.

hinzugefügt werden, mit dem darauf hingewiesen wird, dass die Behandlung von Mykoplasma-Infektionen den Erreger möglicherweise nicht komplett beseitigt.

#### A. paragallinarum

Als Beleg für die Indikation gegen *A. paragallinarum* wurden zwei Studien vorgelegt, wobei in der einen Studie eine Infektion experimentell herbeigeführt wurde und es sich bei der anderen Studie um eine Feldstudie handelte. Dosisraten unter 8,3 mg/kg KG waren hoch wirksam, und die MHK-Studie ergab, dass *A. paragallinarum* gegenüber Enrofloxacin hochempfindlich ist. Zwar wurden beide Studien bereits vor ca. 25 Jahren durchgeführt, aber die Daten sind ausreichend, um die Indikation zur Behandlung von *A. paragallinarum* in der vorgeschlagenen Dosisrate zu unterstützen. Zu den Alternativtherapien zählen Amoxicillin, Erythromycin, Tetracycline und Sulfonamide, jedoch wurde aus Asien eine möglicherweise plasmidbedingte Resistenz gegen Aminoglycoside und Makrolide berichtet. Die Verfügbarkeit einer Zweitlinienbehandlung ist daher begründet.

#### P. multocida

Als Beleg für die Indikation gegen *P. multocida* wurde eine Feldstudie mit einer Einmischrate von 50 ppm vorgelegt. Es wurden Empfindlichkeitstests mit Isolaten außerhalb der EU eingereicht. Aus diesen geht hervor, dass sich MHK und Resistenzen in den letzten 10 Jahren allmählich erhöht haben. Die eine in der EU durchgeführte Studie schließt sich dieser Schlussfolgerung an, obwohl die  $MHK_{90}$  mit 0,03 µg/ml, Bereich 0,008 -2 µg/ml, nach wie vor niedrig war (Wallman et al, 2007)<sup>3</sup>. Unter Einbeziehung aller Daten ist die Indikation zur Behandlung von *P. multocida* bei Hühnern und Puten in einer Dosis von 10 mg/kg KG für 3-5 Tage gerechtfertigt. Zu den Alternativbehandlungen zählen Amoxicillin, Tetracycline, Makrolide und Sulfonamide. Ein Bericht von Sellyei *et al*, 2009<sup>4</sup> gab zu bedenken, dass *P. multocida*-Isolate zwar gegen die gängigsten antimikrobiellen Wirkstoffe empfindlich sind, aber gegen Sulfonamide, Tetracycline, Chinolone der ersten Generation und Aminoglycoside erhebliche Resistenz festgestellt wurde. *P. multocida* ruft bei Geflügel ferner eine akute, schwerwiegende und hoch ansteckende Krankheit hervor, daher ist die Verfügbarkeit einer Zweitlinienbehandlung gegen diesen Erreger begründet.

#### E. coli

Es wurde eine beträchtliche Anzahl von Studien und Referenzen zur Unterstützung der Indikation bei *E. coli* vorgelegt. Mit Ausnahme von vier Studien wurde bei allen eine experimentelle Infektion mit *E. coli* durchgeführt. Die Studien fanden mehrheitlich zwischen 1985 und 1998 statt und lieferten keine schlüssigen Belege für die optimale Wirksamkeit einer Dosisrate von 10 mg/kg KG. Die MHK gegen den Challenge-Stamm, sofern angegeben, betrug 0,06 µg/ml. Bei Dosisraten bis zu 35,4 mg/kg bei jungen Broilern zeigte sich eine optimale Verringerung der Mortalität und eine Reduzierung der *E. coli*-Isolierungsrate. 1997 bis 1998 durchgeführte Feldstudien ergaben, dass eine Einmischrate von 50 ppm klinische Anzeichen verringerte, den Erreger jedoch nicht eliminierte. Eine weitere, in der EU durchgeführte Feldstudie zeigte, dass Dosisraten bis zu 20,6 mg/kg KG ebenfalls eine Kontrolle der Anzeichen bewirkten, den Erreger jedoch nicht eliminieren. Die Feldstudien sind mehr als 20 Jahre alt und von ihrem Aussagewert her begrenzt. Eine andere Studie zeigte, dass Krankheitsanzeichen durch 3-tägige Gabe einer Dosisrate von 12,52 mg/kg KG beherrschbar waren, der Erreger jedoch nicht eliminiert wurde.

Zwei 1997 bzw. 2002 durchgeführte Studien zeigten, dass sich bei Infektion von Geflügel mit *E. coli* mit reduzierter Empfindlichkeit ( $MHK=0,5$  µg/ml) die Wirksamkeit von 10 mg/kg Enrofloxacin

---

<sup>3</sup> Wallmann J., Schröder 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: Nationale Resistenzüberwachung vom 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



abschwächte. Die klinischen Anzeichen waren schlechter kontrolliert und in einer Studie lag die Mortalität bei ca. 43 %.

In einer Studie aus dem Jahr 2010 erwarben *E. coli* aus einer experimentellen Infektion keine Resistenz von bereits vor der Inokulation multiresistenten *E. coli*. Die Studie zeigte jedoch, dass auf ein *E.-coli*-Isolat Resistenz von der symbiotischen Flora des Huhns überging.

Fluorchinolone gelten in der Tiermedizin als besonders wichtige Antibiotika zur Behandlung von septikämischer Kolibazillose und chronischer Atemwegserkrankung bei Geflügel mit wenigen wirksamen Alternativen, deshalb sollte die Indikation bestehen bleiben. Ausgehend von den vorgelegten Daten lässt sich jedoch keine optimale Dosisrate zur Behandlung einer *E.-coli*-Infektion bei Hühnern festlegen.

## **Puten**

Es wurden drei Referenzen vorgelegt um zu belegen, dass die Pharmakokinetik von Enrofloxacin bei Puten der bei Hühnern sehr ähnlich ist. Die Daten sind spärlich, zeigen aber, dass die Konzentrationen in der Lunge und die C<sub>max</sub>-Werte im Plasma vergleichbar sind, wohingegen der AUC-Wert bei Puten höher ist.

### *Mycoplasma spp.*

Als Beleg für die Indikation zur Behandlung von *Mycoplasma spp.* bei Puten wurden zwei experimentelle Studien und eine Feldstudie vorgelegt. Diese Studien wurden vor mindestens 25 Jahren durchgeführt. In der Feldstudie wurde die reale Situation nachgestellt, d. h. eine Mischinfektion mit *Mycoplasma spp.* Die Studien ergaben, dass eine Dosis von 10 mg/kg KG über 5 Tage die klinischen Anzeichen im Feld kontrollierte, die Re-Isolierungsrate aber lediglich reduzierte. Bei einer schweren experimentellen Infektion reduzierten Dosisraten von 35 und 66 mg/kg KG Mortalität und Schweregrad des pathologischen Befunds.

Die Daten sind ausreichend, um die Indikation zur Behandlung von *Mycoplasma spp.* bei Puten zu befürworten, wenn man von der Tatsache ausgeht, dass diese als Tierart von geringer kommerzieller Bedeutung gelten und die Daten bei Hühnern extrapoliert werden können.

### *P. multocida*

Als Beleg für die Indikation zur Behandlung von *P. multocida* in Puten wurden vier experimentelle Studien vorgelegt, in denen verschiedenen Dosen verwendet wurden. Mit Dosisraten von lediglich 1,5 mg/kg KG bis hin zu 13,02 mg/kg KG konnten Mortalität und Morbidität erfolgreich kontrolliert werden. Unter Einbeziehung aller Daten ist die Indikation zur Behandlung von *P. multocida* bei Puten in einer Dosis von 10 mg/kg KG für 3-5 Tage gerechtfertigt.

### *E. coli*

Als Unterstützung der Indikation zur Behandlung von *E. coli* wurden zwei experimentelle Studien und zwei Feldstudien vorgelegt. Die Feldstudien waren alt, und aufgrund von Mängeln in Bezug auf die Verfahrensweise und Datenpräsentation können die Ergebnisse nicht als Belegdaten für die Dosisrate herangezogen werden. In der neueren Laborstudie (2007) unter Simulation von Feldbedingungen erhielten Puten 5 Tage lang 10 mg Enrofloxacin pro kg KG, jedoch wurde die Re-Isolierungsrate nicht untersucht. Mit dieser Dosisrate wurden die Krankheitsanzeichen beherrscht. Die experimentelle Studie aus dem Jahr 2009 (unter Verwendung eines empfindlichen *E.-coli*-Isolats) zeigte, dass eine 5 Tage lang verabreichte Tagesdosis von 10 mg/kg KG im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheit und die Reduzierung der Re-Isolierung von *E. coli* wirksamer war als die über 20 Stunden hinweg applizierte Gesamtdosis (50 mg/kg KG), wobei 4 Tage nach Beginn der Behandlung in der Luftröhre *E. coli* nachgewiesen wurde.

Obwohl die vorgelegten Daten nicht ausreichend sind, um als schlüssiger Beleg für das Dosierungsschema zu gelten, besteht Übereinkunft darin, dass Indikation und Dosierungsschema in den Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels der betreffenden Produkte beibehalten werden sollten, wenn man die Tatsache in Betracht zieht, dass Kolibazillose eine sehr häufige Krankheit bei Puten ist und Fluorchinolone einen wichtigen Bestandteil der Behandlung darstellen.

### **Antimikrobielle Resistenz bei Zielpathogenen**

In Europa sind mehrere antimikrobielle Wirkstoffe für die Behandlung von Kolibazillose bei Hühnern und Puten zugelassen (Apramycin, Chlortetracyclin, Colistin, Difloxacin, Doxycyclin und Sulfadiazin + Trimethoprim), aber die weit verbreitete Multiresistenz pathogener *E. coli* hat zur extensiven Anwendung von Enrofloxacin geführt. Resistenz gegen Fluorchinolone entsteht in der Regel spontan infolge von Punktmutationen, die zu Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Topoisomerase-Untereinheiten *gyrA*, *gyrB*, *parC* oder *parE*, einer verringerten Expression von Außenmembran-Porinen oder einer Überexpression von Multieffluxpumpen für Arzneimittel führen.

Es wurden MHK-Daten für Enrofloxacin gegen Zielpathogene (*E. coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*) in Isolaten aus Atemwegsinfektionen oder Septikämie bei Geflügel vorgelegt, die zeigen, dass sich die MHK-Werte für *E. coli* in den letzten 20 Jahren erhöht haben und das zugelassene Dosierungsschema möglicherweise nicht mehr optimal ist.

Die Resistenzraten von *E. coli* aus Hühnern und Puten werden in der Studie von Wallman 2007 als niedrig angegeben, wobei ein klinischer Grenzwert von  $\geq 2$  mg/l verwendet und in bis zu 4,6 % der Isolate aus 2004-2005 Resistenz festgestellt wurde. Laut dem Bericht der EFSA/ECDC (2012)<sup>5</sup> wird allerdings die Resistenz gegen Ciprofloxacin in *E.-coli*-Indikatorisolaten aus Hühnern mit einer Rate von 47 % als mäßig bis hoch beschrieben. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Resistenzrate in diesem Bericht auf epidemiologischen Grenzwerten für nicht-pathogene Stämme basiert. Der Artikel von de Jong et al<sup>6</sup>, 2012, führt Daten aus dem Europäischen Überwachungssystem für Antibiotikaempfindlichkeit bei Tieren (*European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals*, EASSA) aus EU-Ländern auf. Die klinische Resistenz von *E. coli* gegen Ciprofloxacin betrug bei Hühnern im Zeitraum 1999-2000 1,9 %, erhöhte sich im Zeitraum 2002-2003 und erreichte im Zeitraum 2005-2006 5,9 %. Dem Artikel zufolge werden die hohen Werte während des Zeitraums 2005-2006 auf das hohe Resistenzniveau in Spanien (24 %) zurückgeführt, das in den Berichten für den Zeitraum 1999-2000 nicht berücksichtigt war. In diesem Artikel wurde die klinische Resistenz im Vergleich zum Breakpoint von  $\geq 4$  mg/l für Ciprofloxacin des *Clinical Laboratory and Standards Institute* (CLSI) bewertet. Die Raten verminderter Empfindlichkeit von *E. coli* gegen Ciprofloxacin (auf der Grundlage eines epidemiologischen Grenzwerts von 0,06 mg/l) betrug im Zeitraum 1999-2000 19,3 % und im Zeitraum 2005-2006 33,5 %.

Es wurden Angaben zur Empfindlichkeit von *E. coli* gemacht, die überwiegend in Deutschland im Rahmen der Resistenzmonitoringstudien GermVet 2008<sup>7</sup> und 2009<sup>8</sup> und Germap 2010<sup>9</sup> in den Jahren

---

<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)

<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)

2004 bis 2009 isoliert worden waren. Die Isolate stammten von erkranktem Geflügel mit Atemwegsinfektion oder Septikämie. Es wurde ein CLSI-Breakpoint von  $\geq 2$  mg/l verwendet. Insgesamt ergaben ca. 2000 Isolate aus Broilern, Puten und Legehennen einen Gesamt-MHK im Bereich von 0,015 bis  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  mit einer Resistenz von bis zu 8,7 %. In den meisten Referenzen wurde die  $\text{MHK}_{90}$  mit 0,5  $\mu\text{g/ml}$  angegeben.

In einer kürzlich durchgeführten Studie aus Italien stellten Russo *et al.* (2012)<sup>10</sup> fest, dass 30,34 % von neunundachtzig vogelpathogenen *E. coli*- (APEC-)Isolaten aus Puten als enrofloxacinresistent und 40,45 % als intermediär resistent mit einem Grenzwert von 2  $\mu\text{g/ml}$  klassifiziert wurden.

Enrofloxacin weist konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung auf, deshalb gelten der  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MHK}$ - und der  $C_{\text{max}}/\text{MHK}$ -Quotient als Wirksamkeitsindikatoren. Es wurde postuliert, dass ein  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MHK}$ -Quotient von  $>100$  und ein  $C_{\text{max}}/\text{MHK}$ -Quotient von  $>8$  für das klinische Ergebnis bei Anwendung von Fluorchinolonen prädiktiv sind.

Bei kontinuierlicher Gabe im Trinkwasser (ausgehend von einer Tagesdosis von 10 mg/kg KG) betragen die Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht ( $C_{\text{ss}}$ ) für Enrofloxacin bei Puten  $0,33 \pm 0,04$   $\mu\text{g/ml}$  und bei Hühnern  $0,56 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$ . In Anbetracht der interindividuellen Variabilität in Zusammenhang mit  $C_{\text{ss}}$ -Werten und der Tatsache, dass in mehreren Studien  $\text{MHK}_{90}$ -Werte von 0,5-1  $\mu\text{g/ml}$  für Enrofloxacin gegen *E. coli* angegeben sind, scheint es, als ob nicht bei jedem Tier und nicht gegen alle Isolate Plasmakonzentrationen über der MHK erreicht würden.

Es wurde eine umfassende PK/PD-Analyse vorgelegt. Daraus geht hervor, dass bei Anwendung von Enrofloxacin als orale Einzeldosis von 10 mg/kg KG gegen ein weniger empfindliches *E. coli*-Isolat mit einer MHK von 0,5  $\mu\text{g/ml}$  der  $\text{AUC}/\text{MHK}$  bei Hühnern 28,8 und bei Puten 32,2 betrug. Bei Berücksichtigung von Enrofloxacin-Konzentrationen von 0,84  $\mu\text{g/g}$  bei Lungeninfekten mit demselben Erreger liegt der  $C_{\text{max}}/\text{MHK}$  weit unter dem klinisch prädiktiven Wert von 8.

Eine Studie von Haritova *et al.* (2011)<sup>11</sup> zeigte, dass nach 3-tägiger Behandlung von Hühnern, die mit *E. coli* O78/H12 infiziert waren (MHK 0,01  $\mu\text{g/ml}$ ), mit 10 mg/kg KG oder 50 mg/kg KG Enrofloxacin beide Dosisraten die klinischen Anzeichen kontrollierten, der Erreger aber in der mit 50 mg/kg KG behandelten Gruppe bis zu 25 Tage nach der Infektion immer noch aus der Milz und in der mit 10 mg/kg KG behandelten Gruppe aus Lunge, Leber, Herz und Milz isoliert werden konnte. In einer älteren Studie wurde für diesen pathogenen Stamm O78/H12 eine minimale bakterizide Konzentration (MBK) von 0,06  $\mu\text{g/ml}$  und eine MPC (*Mutant Prevention Concentration*) von 4  $\mu\text{g/ml}$  bestimmt. Das Mutantenselektionsfenster ist mit 0,06 bis 4  $\mu\text{g/ml}$  breit, was dafür spricht, dass der pathogene Stamm selbst nach Behandlung mit einer hohen Dosis Enrofloxacin nicht komplett beseitigt werden konnte.

Die Selektion resistenter Stämme wird außer von dem Mutantenselektionsfenster durch weitere Merkmale von Enrofloxacin begünstigt. So werden stets ca. 25-35 % von Enrofloxacin zu Ciprofloxacin metabolisiert, was zu subtherapeutischen Ciprofloxacin-Konzentrationen führt, sodass eine Selektion resistenter Stämme und Kreuzresistenz auftreten könnten.

In einer kürzlich von Russo *et al.* (2012) durchgeführten Studie wurden nach bolusartiger Verabreichung von 10 mg/kg KG Enrofloxacin im Trinkwasser an Puten mittels moderner Techniken die Plasmakonzentrationen gemessen. Die  $C_{\text{max}}$  betrug bei gesunden Geflügel ca. 0,67  $\mu\text{g/ml}$  und bei mit

---

<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.

<sup>11</sup> Haritova, A., V. Urumova, M. Lutcanov, 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

APEC infizierten Geflügel 0,54 µg/ml, während der AUC<sub>0-24</sub>-Wert bei gesunden Geflügel 7,4 mg/h/l und bei erkrankten Geflügel 7,7 mg/h/l betrug. Der MHK<sub>50</sub>-Wert der E.-coli-Isolate betrug 1 mg/l und der MHK<sub>90</sub>-Wert 32 mg/l, sodass der resultierende Cmax/MHK- und der AUC/MHK-Quotient die Grenzwerte für Fluorchinolone erheblich unterschreiten.

Die Art der Anwendung des antimikrobiellen Wirkstoffes über das Trinkwasser erhöht den Resistenzselektionsdruck aufgrund der Variabilität der Aufnahme und damit auch der Pharmakokinetik in der Population. Zur Empfehlung eines Dosierungsschemas müssten die Populationsvariabilität und die Krankheitsauswirkungen auf pharmakokinetische Parameter untersucht werden. Das klinische Ansprechen wird außerdem von der pharmakodynamischen Variabilität beeinflusst (Ansprechen des Wirts, Populationsverteilung von MHK-Werten in Bezug auf das Zielpathogen). Toutain, 2006<sup>12</sup>, schlägt als optimales Dosierungsschema für Antibiotika ein „Populationsdosierungsschema“ vor, das darauf abzielt, eine angemessene Exposition der meisten Tiere (90 %) in einer bestimmten Population sicherzustellen und die Unterexposition einiger Individuen gegenüber dem Wirkstoff so weit wie möglich zu begrenzen, wodurch auch das Risiko des Auftretens von Resistenz limitiert würde.

Darüber hinaus wurden vor Kurzem PK/PD-Konzepte entwickelt, die auf der Hypothese des Mutantenselektionsfensters beruhen, um ein Dosierungsschema aufzustellen, welches das Auftreten resistenter Organismen begrenzen kann (Drlica & Zhao, 2007)<sup>13</sup>.

Es wird daher vorgeschlagen, ein neues Dosierungsschema, das die Entwicklung des Empfindlichkeitsprofils von *E. coli* seit der ersten Zulassung von Enrofloxacin für Geflügel berücksichtigt, und neue PK/PD-Konzepte zur Begrenzung der Resistenzentwicklung bei Zielpathogenen aufzustellen.

### **Antimikrobielle Resistenz bei Lebensmittelbakterien**

Ciprofloxacin, der aktive Metabolit von Enrofloxacin, wird als besonders wichtiges Antibiotikum zur Anwendung in der Humanmedizin eingestuft.

Es wurde eine umfassende Übersicht über Daten zu Resistenz bei *E. coli*, *Salmonella* sp. und *Campylobacter* spp. (Bakterien, die für die Gesundheit des Menschen von Belang sind) in Isolaten aus Geflügel aus EU-Mitgliedstaaten der Jahre 2002-2009 vorgelegt.

#### *E. coli*

Daten aus Überwachungsprogrammen in der EU zeigten, dass die Häufigkeiten der Resistenz gegen Enrofloxacin bei *E. coli* je nach EU-Mitgliedstaat, aus dem die Isolate stammten, von 0 bis 47 % variierten. Die Häufigkeiten einer verringerten Empfindlichkeit schwankten zwischen ca. 10 und 50 %. Dem zusammenfassenden Bericht der EFSA aus dem Jahr 2010<sup>14</sup> zufolge betrug die Häufigkeit der Resistenz (definiert als epidemiologische Grenzwerte) gegen Ciprofloxacin in *E.-coli*-Indikatorisolaten (symbiotische Isolate) aus Broiler-Hühnern 29 %.

In einer kürzlich durchgeführten Studie aus Italien stellten Russo *et al.* (2012) fest, dass 30,34 % von neunundachtzig vogelpathogenen *E. coli*- (APEC-)Isolaten aus Puten als enrofloxacinresistent und 40,45 % als intermediär resistent mit einem Grenzwert von 2 µg/ml klassifiziert wurden. APEC gelten zwar beim Menschen im Allgemeinen als nicht-pathogen, aber es gibt Hinweise darauf, dass einige Stämme möglicherweise ein potenzielles Zoonoserisiko darstellen.

<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.

<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)

Was die öffentliche Gesundheit anbelangt, ist in Bezug auf *E. coli* das Potenzial zur Übertragung von Resistenzgenen von symbiotischen *E. coli* in Geflügel auf potenziell pathogene bakterielle Stämme beim Menschen am bedenklichsten. Die Lage in Zusammenhang mit *E. coli* wandelt sich zurzeit, da in verarbeiteten Fleischerzeugnissen Geflügel-ESBL-*E. coli* (CTX-M1) gefunden wurden und die Prävalenz menschlicher ESBL-CTX-M1-Infektionen ansteigt. Derzeit ist unbekannt, ob die Anwendung von Enrofloxacin mit CTX-M1-Selektion und -Ausscheidung assoziiert ist, ESBL-*E. coli* kann jedoch gegen Fluorchinolone resistent sein.

### Salmonella spp.

Die vorgelegten Daten zeigen, dass die in den letzten 20 Jahren durchgeführten *Salmonella*-Bekämpfungsprogramme die Prävalenz nicht-typhoidaler *Salmonella* in Geflügel reduziert haben. In den isolierten Stämmen war keine Resistenz gegen Ciprofloxacin vorhanden. Seit Jahren wird eine reduzierte Empfindlichkeit festgestellt (11,3-49,4 %), ausgehend von einem Grenzwert von  $\geq 4$  µg/ml und einer Nicht-Wildtyp-MHK von  $\geq 0,12$  µg/ml. Dem zusammenfassenden Bericht der EFSA aus dem Jahr 2010 zufolge waren 24 % der *Salmonella*-spp.-Isolate aus Zucht-, Lege- und Broiler-Hühnerherden gegen Ciprofloxacin resistent (definiert anhand epidemiologischer Grenzwerte). In dem gemeinsamen wissenschaftlichen Gutachten von ECDC/EFSA/EMA<sup>15</sup> wird Resistenz gegen Fluorchinolone bei Salmonellen als sehr bedenklich für die öffentliche Gesundheit erachtet, da Ciprofloxacin der antimikrobielle Wirkstoff der Wahl zur Behandlung schwerer oder invasiver *Salmonella*-Infektionen beim Menschen ist. Im Nachgang zu einem Befassungsverfahren gemäß Artikel 34 für Baytril 10% Lösung zum Eingeben (EMEA/V/A/067) wurde im Oktober 2012 das Anwendungsgebiet zur Behandlung von *Salmonella*-Infektionen aufgrund mangelnder Belegdaten für das Dosierungsschema, insbesondere hinsichtlich einer Eliminierung der Infektion, und aufgrund der EU-Gesetzgebung in Bezug auf nationale Programme zur Bekämpfung von *Salmonella* bei Geflügel, der zufolge antimikrobielle Wirkstoffe nur unter außergewöhnlichen Umständen einzusetzen sind (Verordnung 1177/2006 (EG)), aus der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels entfernt. Entsprechend wird der Schluss gezogen, dass *Salmonella* als Zielpathogen auch aus den Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels aller Präparate, die von diesem Befassungsverfahren betroffen sind, entfernt werden sollte.

### Campylobacter

Dem zusammenfassenden Bericht der EFSA aus dem Jahr 2010 zufolge betrug die Häufigkeit der Resistenz (definiert als epidemiologische Grenzwerte) gegen Ciprofloxacin in *Campylobacter-jejuni*-Isolaten aus Broiler-Hühnern 47 %, allerdings lagen Schwankungen zwischen Mitgliedstaaten vor.

Laut einer Übersichtsarbeit von Luangtongkum et al (2009)<sup>16</sup> wird in vielen EU-Mitgliedstaaten eine stetige Erhöhung der Fluorchinolonresistenz bei *Campylobacter*-Isolaten verzeichnet, und 17-99 % der aus Menschen und Tieren in dieser Region isolierten Stämme von *Campylobacter* waren gegen Fluorchinolone resistent, wobei die Resistenzhäufigkeit in Spanien am höchsten war.

Dieser Übersichtsarbeit zufolge haben mehrere Studien die rasche Entwicklung von Fluorchinolon-resistenten Mutanten bei Hühnern aufgezeigt, die ursprünglich mit Fluorchinolon-empfindlichen *C. jejuni* infiziert waren, aber mit Enrofloxacin behandelt wurden. Die mutierte Population existiert auch nach Aufhebung des Selektionsdrucks weiter, da die durch *gyrA*-Mutationen vermittelte Fluorchinolonresistenz in *Campylobacter* stabil beibehalten werden kann und eine bessere Anpassung (Fitness) bedeutet. Es wurde viel darüber debattiert, ob eine Infektion mit Chinolon-resistentem *Campylobacter* mit negativen Konsequenzen für die menschliche Gesundheit in Zusammenhang steht.

<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>

<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

Die Studie von Evans et al (2009)<sup>17</sup> gelangte zu dem Schluss, dass Patienten mit Infektion mit fluorchinolonresistentem *Campylobacter* im Vereinigten Königreich nicht schwerer erkranken als Patienten, die mit empfindlichem *Campylobacter* infiziert sind, selbst wenn die Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe berücksichtigt wird. Die Autoren machen jedoch keine Aussage darüber, ob Auswirkungen auf bestimmte empfindliche Untergruppen vorlagen.

In einer Öffentlichen Stellungnahme (2007)<sup>18</sup> zog der CVMP die Auswirkungen von Infektionen mit fluorchinolonresistenten Lebensmittelbakterien auf die menschliche Gesundheit aufgrund der Anwendung von Fluorchinolonen in Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, in der EU in Betracht. Die Empfehlungen wurden in die CVMP-Strategie 2011-2015 übertragen und sind sowohl im vorherigen Verfahren nach Artikel 35 für alle Tierarzneimittel, die Chinolone und/oder Fluorchinolone als Wirkstoffe enthalten und für Tierarten bestimmt sind, die der Lebensmittelgewinnung dienen (EMA/V/A/049)<sup>19</sup>, als auch im aktuellen Verfahren berücksichtigt.

### **Sicherheit der Zieltierarten**

Toleranzdaten aus dem Jahr 2009 zeigen, dass bei einmaliger oder 5-tägiger Verabreichung von 300 mg und 600 mg Enrofloxacin pro kg KG an 21 Tage alter Broiler-Hühner Durchfall und Verhaltensanomalien wie beispielsweise zögerliche Bewegungen, verringerte motorische Aktivität und Bewegungskoordinationsstörungen auftreten. Die Palpation der untersuchten Gelenke und Gelenkknorpelfläche ergab keine auffälligen Befunde. Der quantitativen histopathologischen Untersuchung zufolge lagen bei Geflügel, die mit Dosen bis zu 100 mg/kg KG/Tag behandelt worden waren, keine wesentlichen Veränderungen des untersuchten Gelenkknorpels vor. Bei Geflügel, die 5 Tage lang  $\geq 50$  mg/kg KG/Tag erhalten hatten, wurden dosisabhängige Anomalien in Bezug auf den Gesamtindex von Läsionen des Femurkopfes, der Femurkondylen und der Tibiakondylen festgestellt. Als sicher erwies sich ein Spielraum von mindestens dem Fünffachen der empfohlenen Dosis.

Eine weitere Studie derselben Autoren ergab, dass die Behandlung 21 Tage alter Broiler-Hühner mit einer therapeutischen Enrofloxacinosis über längere Zeit (bis zu 35 Tage) keine Arthropathie während des Wachstums hervorrief und keine Toxizität aufgrund kumulativer Wirkungen vorlag.

Diese Daten liefern Aufschluss über die möglichen Implikationen einer Veränderung des Dosierungsschemas auf die Sicherheit der Zieltierarten.

### **Wartezeiten**

Es wurden sowohl interne als auch veröffentlichte Daten vorgelegt, um Aufschluss über die Depletion von Rückständen aus essbaren Geweben infolge einer Behandlung mit Enrofloxacin-enthaltenden, oral eingegebenen Tierarzneimitteln in einer Dosis von 10 mg/kg KG/Tag über 5 aufeinanderfolgende Tagen an Hühner und Puten zu geben. Die verfügbaren Daten bei beiden Zieltierarten weisen Schwankungen auf, sowohl, was die Qualität anbelangt, als auch in Hinblick auf das Ergebnis.

---

<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)

Viele der vorgelegten Studien entsprechen insofern nicht den derzeitigen Standards, als einige Zulassungsinhaber nur Zusammenfassungen der ihnen vorliegenden Daten und weder Details zu den verwendeten Analysemethoden noch Daten zur Methodvalidierung oder Belegdaten für die Stabilität der Analyte in den verschiedenen Matrices während der Lagerung zwischen Probengewinnung und Analyse oder während der Probenverarbeitung einreichten. Diese Mängel erhöhen die sich bereits aus der Variabilität der Ergebnisse der vorgelegten Studien ergebende Unsicherheit weiter. Andererseits wurden diese Daten von anderen Zulassungsinhabern vorgelegt, und die von den betreffenden Unternehmen eingereichten Studien liefern zuverlässigere Informationen, die einer Schlussfolgerung bezüglich der Länge der Fleischwartezeiten zugrunde gelegt werden können.

Obwohl die vorgelegten Studien nicht als gleichermaßen zuverlässig erachtet werden, unternahm der CVMP dennoch eine „gepoolte“ statistische Analyse aller Daten aus allen eingereichten Studien und stellte fest, dass diese Methode nicht anwendbar war, weil die statistischen Parameter (definiert durch die Tests nach Bartlett und Shapiro-Wilk und ANOVA (mangelnde Anpassung)) eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ( $p < 0,01$ ) ergaben, d. h. die Daten waren nicht normal verteilt und wiesen keine Varianzhomogenität auf. Die Daten waren demnach zu variabel, um auf diese Weise analysiert zu werden, da die Studien keine ausreichende Ähnlichkeit aufwiesen und der Einfluss bestimmter Aspekte des Studienaufbaus bei der Interpretation der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden konnte. Zu diesen Aspekten zählten folgende:

- In der Studie verwendete Vogelrasse; schnelleres oder langsames Wachstum; Unterschiede in Bezug auf den Stoffwechsel;
- Größe und Gewicht der in den Studien verwendeten Geflügel variierten erheblich und korrelierten nicht mit der berechneten Länge der Wartezeit aus jeder Studie;
- Die Art der Anwendung; in einigen Studien erfolgte die Verabreichung über Gavage (was zwar die Dosisgenauigkeit verbesserte, aber (potenziell) auch das metabolische Profil der Substanz beeinflusste, da es sich dabei eigentlich um eine Bolusdosis und nicht um eine kontinuierliche Dosis handelt), während in anderen Studien die Gabe, wie in den Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels angegeben, über das Trinkwasser erfolgte (was zu einer höheren Variabilität der Ergebnisse geführt haben könnte, da manche Geflügel mehr von dem mit Tierarzneimittel versetzten Trinkwasser aufnehmen als andere, andererseits aber auch die Situation „im Feld“ besser wiedergegeben wird);
- In einigen Fällen, aber nicht in allen, wurden Korrekturfaktoren auf der Grundlage der festgestellten Genauigkeit der Analysemethode verwendet;
- Bei den meisten Studien entsprach die Datenpräsentation nicht den aktuellen Standards und es fehlen Rohdaten, Daten zur Überprüfung von Analysemethoden und Daten zur Stabilität während der Aufbewahrung.

Der CVMP zog auch die Möglichkeit in Betracht, dass sich die Darreichungsformen der Produkte erheblich unterscheiden, was aufgrund möglicher Unterschiede der Bioverfügbarkeit zu der Variabilität in Bezug auf den Stoffwechsel und die Depletion geführt haben könnte. Allerdings sind sowohl die Darreichungsformen aller betroffenen Produkte als auch die darin enthaltenen sonstigen Bestandteile sehr ähnlich. Alle Produkte sind wässrige Lösungen und enthalten ein Löslichkeitsverstärkendes Mittel wie etwa Kaliumhydroxid oder Essigsäure und ein Konservierungsmittel wie etwa Benzylalkohol und werden mit Wasser auf das erforderliche Volumen gebracht. Es gibt daher keine Hinweise darauf, dass die Variabilität zwischen den vorgelegten Studien auf Unterschiede in Bezug auf die Darreichungsform zurückzuführen ist.

Aufgrund der Variabilität der Daten wird die Wartezeit, je nach Studie, bei Hühnern auf 4 bis 8 Tage und bei Puten auf 4 bis 13 Tage geschätzt. Nach Feststellung des Ausschusses betragen die

konservativsten Wartezeiten aus den besser durchgeführten und präsentierten Studien 7 Tage für Hühner und 13 Tage für Puten. Die bibliografischen Daten unterstützen auch die längeren Wartezeiten. Dieser Vorschlag würde die Sicherheit der Verbraucher von essbarem Gewebe von Hühnern und Puten, die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit Tierarzneimitteln, die Enrofloxacin zur Verabreichung an Hühner und Puten über das Trinkwasser enthalten, in der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg KG/Tag behandelt worden sind, sicherstellen.

### 3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Es wurden ausreichende Belegdaten für die Indikationen zur Behandlung von *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* und *E. coli* bei Hühnern und von *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* und *E. coli* bei Puten vorgelegt.

Die Indikation zur Behandlung von *Salmonella*-Infektionen sollte aufgrund mangelnder Belegdaten für das Dosierungsschema, insbesondere hinsichtlich einer Eliminierung der Infektion, und aufgrund der EU-Gesetzgebung in Bezug auf nationale Programme zur Bekämpfung von *Salmonella* bei Geflügel, der zufolge antimikrobielle Wirkstoffe nur unter außergewöhnlichen Umständen einzusetzen sind (Verordnung 1177/2006 (EG)), aus den Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels entfernt werden.

Es wurde ein Risiko in Zusammenhang mit einer unzureichenden Dosisrate gegen Zielpathogene, insbesondere *E. coli*, sowohl bei Hühnern als auch bei Puten identifiziert. Sowohl MHKs als auch Resistenzen scheinen sich in der EU zu erhöhen. Das aktuelle Dosierungsschema bei *E. Coli*-Infektionen gilt hinsichtlich seiner Wirksamkeit bzw. der Begrenzung der Entwicklung von Resistenz bei diesem Zielpathogen als suboptimal. Um daher die Entwicklung der Empfindlichkeitsprofile bei *E. coli* seit der Erstzulassung von Enrofloxacin bei Geflügel und neue PK/PD-Konzepte zu berücksichtigen, ist zur Optimierung des Dosierungsschemas eine PK/PD-Analyse auf Populationsbasis erforderlich.

Die Wartezeiten sollten für Hühner auf 7 Tage und für Puten auf 13 Tage festgelegt werden, um die Verbrauchersicherheit bei der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg KG/Tag über 5 aufeinanderfolgende Tage sicherzustellen.

Insgesamt wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Enrofloxacin-enthaltenden Tierarzneimittel zur Verabreichung über das Trinkwasser an Hühner und/oder Puten (siehe Anhang I) als positiv erachtet, vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen in der Produktinformation (siehe Anhang III) und in Anbetracht der Notwendigkeit zur Vorlage weiterer Daten zur Beurteilung der Sachverhalte, die für die öffentliche Gesundheit von Belang sind und den Anlass für dieses Befassungsverfahren darstellten, vorbehaltlich der Auferlegung von Bedingungen für die Zulassungen (siehe Anhang IV).

Die Beurteilung der Daten, die zur Erfüllung dieser Bedingungen erzeugt werden, sollte im Interesse der Beibehaltung der mit diesem Befassungsverfahren erreichten harmonisierten EU-Strategie und in Anbetracht der EU-weiten Bedeutung der Festlegung eines optimalen Dosierungsschemas für diesen Produktbereich vom CVMP unternommen werden. Die Schlussfolgerung des CVMP in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird entsprechend den Vorschriften in Zusammenhang mit diesen Bedingungen neu überdacht.



# Begründung für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten berücksichtigte der CVMP, dass Indikationen zur Behandlung von *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* und *E. coli* bei Hühnern und von *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* und *E. coli* bei Puten beibehalten werden sollten.
- Aufgrund mangelnder Belegdaten für das Dosierungsschema, insbesondere hinsichtlich einer Eliminierung der Infektion, und aufgrund der EU-Gesetzgebung in Bezug auf nationale Programme zur Bekämpfung von *Salmonella* bei Geflügel, der zufolge antimikrobielle Wirkstoffe nur unter außergewöhnlichen Umständen einzusetzen sind (Verordnung 1177/2006 (EG)), berücksichtigte der CVMP, dass die Indikation zur Behandlung von *Salmonella*-Infektionen aus den Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels entfernt werden sollte.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten berücksichtigte der CVMP, dass das aktuelle Dosierungsschema bei *E.-coli*-Infektionen hinsichtlich seiner Wirksamkeit bzw. der Begrenzung der Entwicklung von Resistenz bei diesem Zielpathogen suboptimal ist.
- Der CVMP berücksichtigte, dass das Dosierungsschema zur Berücksichtigung der Entwicklung der Empfindlichkeitsprofile von *E. coli* seit der ersten Zulassung von Enrofloxacin für Geflügel und neuer PK/PD-Konzepte hinsichtlich seiner Wirksamkeit und zur Begrenzung der weiteren Entwicklung von Resistenz bei Zielpathogenen optimiert werden sollte.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zur Depletion von Rückständen bei Hühnern und Puten erachtet der CVMP die Wartezeiten von 7 Tagen für essbares Gewebe von Hühnern und von 13 Tagen für essbares Gewebe von Puten für sicher.
- Der CVMP berücksichtigte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Enrofloxacin-enthaltenden Tierarzneimittel zur Verabreichung an Hühner und/oder Puten über das Trinkwasser insgesamt positiv ist (siehe Anhang I), vorbehaltlich der Änderungen in der Produktinformation und der Zulassungsaufgaben –

empfahl der CVMP die Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Enrofloxacin-enthaltenden Tierarzneimittel zur Verabreichung an Hühner und/oder Puten über das Trinkwasser (siehe Anhang I des Gutachtens) zur Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen, wie in Anhang III ausgeführt.

Die Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV beschrieben.

## **Anhang III**

**Änderungen in den relevanten Abschnitten der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen**

## Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen und den bestehenden Text löschen:

### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Behandlung von Infektionen, die von den folgenden gegenüber Enrofloxacin empfindlichen Bakterien hervorgerufen werden:

#### Hühner

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

#### Puten

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

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen:

### 4.3 Gegenanzeigen

Nicht zur Prophylaxe verwenden.

Nicht bei bekannter Resistenz/Kreuzresistenz gegen (Fluor-)Chinolone in der zu behandelnden Herde anwenden.

.....

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen:

### 4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

.....

Die Behandlung von *Mycoplasma*-spp.-Infektionen führt unter Umständen nicht zur Eliminierung des Erregers.

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen:

### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Seit der ersten Zulassung von Enrofloxacin zur Anwendung bei Geflügel gibt es eine weit verbreitete Reduzierung der Empfindlichkeit von *E. coli* gegen Fluorchinolone und ein Aufkommen von resistenten Organismen. Das Auftreten von Resistenzen in der EU wurde auch bei *Mycoplasma synoviae* berichtet.

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen und den bestehenden Text löschen:

### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung

#### Hühner und Puten

10 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht pro Tag an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Behandlung an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen; bei Mischinfektionen und chronischen Verlaufsformen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei Ausbleiben der klinischen Besserung innerhalb von 2-3 Tagen sollte eine Umstellung der Antibiotikatherapie auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung in Erwägung gezogen werden.

Sofern zutreffend ändern:

#### 4.11 **Wartezeit(en)**

Hühner: Essbares Gewebe: 7 Tage.

Puten: Essbares Gewebe: 13 Tage.

Nicht bei Geflügel anwenden, dessen Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen und sofern zutreffend ändern:

### 5. **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Chinolon und Chinoxalin-Antibiotika, Fluorochinolone.

**ATCvet-Code:** QJ01MA90.

#### 5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Antibakterielles Spektrum

Enrofloxacin wirkt gegen zahlreiche gramnegative und grampositive Bakterien sowie *Mycoplasma* spp.

Die Empfindlichkeit *in vitro* konnte gegenüber folgenden Stämmen gezeigt werden: (i) Gramnegative Spezies wie *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* und *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* und (ii) *Mycoplasma gallisepticum* und *Mycoplasma synoviae* (vgl. Abschnitt 4.5).

Resistenztypen und -mechanismen.

Fluorchinolon-Resistenzen haben fünf Ursachen: (i) Punktmutationen innerhalb der Gene, die die DNA-Gyrase und/oder die Topoisomerase IV kodieren und so zu Veränderungen des jeweiligen Enzyms führen, (ii) Veränderungen in der Wirkstoffpermeabilität bei gramnegativen Bakterien, (iii) Effluxmechanismen, (iv) Plasmid-vermittelte Resistenz und (v) Gyrase-Schutzproteine. Alle Mechanismen führen zu einer reduzierten Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber Fluorchinolonen. Kreuzresistenzen innerhalb der antimikrobiellen Wirkstoffklasse der Fluorchinolone sind häufig.

## **Etikettierung:**

Sofern zutreffend ändern:

<b>8. <b>WARTEZEIT</b></b>
----------------------------

Hühner: Essbares Gewebe: 7 Tage.

Puten: Essbares Gewebe: 13 Tage.

Nicht bei Geflügel anwenden, dessen Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.

## Packungsbeilage:

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen und den bestehenden Text löschen:

### 4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Behandlung von Infektionen, die von den folgenden gegenüber Enrofloxacin empfindlichen Bakterien hervorgerufen werden:

#### Hühner

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

#### Puten

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

Allen Tierarzneimitteln hinzufügen:

### 5. GEGENANZEIGEN

Nicht zur Prophylaxe verwenden.

Nicht bei bekannter Resistenz/Kreuzresistenz gegen (Fluor-)Chinolone in der zu behandelnden Herde anwenden.

.....

Bei allen Tierarzneimitteln hinzufügen und den bestehenden Text löschen:

### 8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

#### Hühner und Puten

10 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht pro Tag an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Behandlung an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen; bei Mischinfektionen und chronischen Verlaufsformen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei Ausbleiben der klinischen Besserung innerhalb von 2-3 Tagen sollte eine Umstellung der Antibiotikatherapie auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung in Erwägung gezogen werden.

Sofern zutreffend ändern:

### 10. WARTEZEIT

Hühner: Essbares Gewebe: 7 Tage.

Puten: Essbares Gewebe: 13 Tage.

Nicht bei Geflügel anwenden, dessen Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht bei Junghennen anwenden, die weniger als 14 Tage vor der Eiablage stehen.

Allen Tierarzneimitteln hinzufügen:

### 12. BESONDERE WARNHINWEIS

Seit der ersten Zulassung von Enrofloxacin zur Anwendung bei Geflügel gibt es eine weit verbreitete Reduzierung der Empfindlichkeit von *E. coli* gegen Fluorchinolone und ein Aufkommen von resistenten Organismen. Das Auftreten von Resistenzen in der EU wurde auch bei *Mycoplasma synoviae* berichtet.

.....

## Anhang IV

### Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Alle Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten die folgenden Auflagen erfüllen (siehe Anhang I):

- In Anbetracht der im Rahmen der Überwachung in der EU beobachteten Reduzierungen der Empfindlichkeitsprofile von *E. coli* seit der ersten Zulassung von Enrofloxacin bei Geflügelarten sollte auf der Grundlage neuer Studien, welche die derzeitige Empfindlichkeit von *E. coli* und neue PK/PD-Konzepte umfassen, die auf die Begrenzung der Entwicklung von Resistenz der Zielpathogene abzielen, ein Dosierungsschema ausgearbeitet werden.  
  
Puten gelten in dieser Hinsicht als Tierart von geringer kommerzieller Bedeutung.
- Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten außerdem wissenschaftliche Begründungen für die Wirksamkeit dieses neuen Dosierungsschemas zur Behandlung der übrigen Zielpathogene in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels vorlegen.
- Falls sich das Dosierungsschema für Hühner und/oder Puten ändert, sind angemessene Wartezeiten entsprechend den derzeitigen Richtlinien festzulegen; außerdem ist eine überarbeitete Umweltverträglichkeitsprüfung vorzulegen; ferner sind etwaige potenzielle Auswirkungen auf die Sicherheit von Anwender und Zieltierart zu überprüfen. Sollte die Wartezeit für Puten aus Rückstandsuntersuchungen bei Hühnern extrapoliert werden, dann sollte ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor hinzugefügt werden, um den Nachweis aus früheren Rückstandsuntersuchungen, die zeigten, dass die Depletion von Enrofloxacin bei Puten langsamer ist als bei Hühnern, einzubeziehen.
- Für die Tierarzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Hühnern und Puten ist eine neue allgemeine Nutzen-Risiko-Beurteilung vorzulegen.

Die vorstehend genannten Daten müssen dem CVMP bis spätestens 3 Jahre nach dem Beschluss der Kommission zu diesem Befassungsverfahren zur Bewertung vorgelegt werden.