

## **I lisa**

**Veterinaarravimite nimetused, ravimvormid ja tugevused ning nende sihtloomaliigid ja manustamisteed ning müügiloa taotlejad / müügiloa hoidjad liikmesriikides**

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Austria	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Austria	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Austria	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad (broilerid, tõubroilerid, asenduskanad), kalkunid
Austria	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Austria	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgia	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Madalmaad	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Belgia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad and küülikud
Belgia	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Hispaania	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Belgia	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksamaa	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Bulgaaria	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomay Bulgaaria	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud
Bulgaaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Bulgaaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Bulgaaria	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Hispaania	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerid
Bulgaaria	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgaaria	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerid
Bulgaaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgaaria	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	broilerid
Bulgaaria	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksamaa	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Bulgaaria	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Bulgaaria	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Madalmaad	Интерфлокс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Küpros	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Saksamaa	Baytril Suukaudne lahus 10% for Kanad (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Lahus suukaudseks kasutamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid ja tõukanad), kalkunid
Küpros	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Saksamaa	Baytril Suukaudne lahus 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	Lahus suukaudseks kasutamiseks	Suukaudne	Broilerid, kodulinnud, kalkunid

<b>Liikmesriik EL/EMÜ</b>	<b>Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja</b>	<b>Ravimi nimetus</b>	<b>INN</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Manustamis- viis</b>	<b>Loomaliigid</b>
Küpros	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus suukaudseks kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja küülikud
Küpros	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus suukaudseks kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Tšehhi Vabariik	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja kalkunid
Tšehhi Vabariik	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Tšehhi Vabariik	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerkanad, mittemäletsevad vasikad ja sead
Tšehhi Vabariik	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Tšehhi Vabariik	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerkanad, mittemäletsevad vasikad ja sead
Tšehhi Vabariik	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Slovakkia Vabariik	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Sead, vasikad, kanad (broilerid), kalkunid
Tšehhi Vabariik	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Tšehhi Vabariik	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Tšehhi Vabariik	Ceva Animal Health Slovakkia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakkia Vabariik	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	broilerkanad, kalkunid
Tšehhi Vabariik	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Hispaania	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerkanad
Tšehhi Vabariik	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Tšehhi Vabariik	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad – broilerid ja kalkunid
Taani	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksamaa	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Taani	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksamaa	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Mittemunevad kodulinnud
Eesti	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Eesti	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Hispaania	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerid
Eesti	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Poola	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Veised (vasikad), sead, kanad (broilerid), kassid, koerad
Eesti	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Eesti	Interflox Suukaudne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud
Prantsus- maa	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Prantsusmaa	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, kalkunid ja küülikud
Prantsus- maa	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Hispaania	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Prantsus- maa	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Prantsus- maa	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Prantsus- maa	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Prantsus- maa	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Prantsusmaa	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid, asenduskanad, tõubroilerid) ja kalkunid
Prantsus- maa	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Prantsus- maa	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid, asenduskanad, tõubroilerid) ja küülikud
Saksamaa	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Saksamaa	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Saksamaa	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid



Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Saksamaa	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksamaa	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Saksamaa	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Saksamaa	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad (broilerid, tõubroilerid, noorkanad), küülikud
Saksamaa	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Madalmaad	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Saksamaa	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	Enro-K 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Saksamaa	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Saksamaa	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Saksamaa	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Saksamaa	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Saksamaa	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Kreeka	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksamaa	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja kalkunid
Kreeka	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksamaa	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja kalkunid
Kreeka	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Prantsusmaa	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja kalkunid
Kreeka	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja kalkunid
Kreeka	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja kalkunid
Kreeka	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
Kreeka	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Kreeka	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
Kreeka	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Hispaania	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerkanad
Ungari	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Ungari	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ungari	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Poola	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Sead, veised (vasikad), broilerkanad, koerad, kassid
Ungari	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungari	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ungari	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Hispaania	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad
Ungari	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Ungari	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad, sead ja kalkunid
Ungari	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Ungari	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ungari	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Ungari	Ganadexil Enrofloxacina belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerkanad
Ungari	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ungari	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ungari	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Ungari	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
Ungari	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Ungari	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad
Ungari	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungari	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Ungari	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungari	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ungari	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Spectron 100 mg/ml belsőleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ungari	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Hispaania	Syvaquinol 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broiler Kanad
Iirimaa	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Iirimaa	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad (broilerid, tõubroilerid, asenduskanad), kalkunid
Iirimaa	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Hispaania	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Iirimaa	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Madalmaad	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksamaa	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Iirimaa	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Belgia	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Itaalia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Itaalia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Itaalia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Itaalia	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Itaalia	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, kalkunid, pärlkanad, pardid, faasanid, vutid, küülikud
Itaalia	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Prantsusmaa	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Itaalia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, küülikud
Itaalia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, küülikud
Itaalia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, küülikud
Itaalia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Itaalia	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Itaalia	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, kalkunid, küülikud

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Läti	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Läti	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Läti	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauci, Ķekavas novads, Läti	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Läti	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Läti	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Hispaania	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad
Läti	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Poola	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Vasikad, sead, koerad, kassid, kanad (broilerid), tuvid
Leedu	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Hispaania	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerkanad



Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Leedu	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Poola	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, veised, sead, tuvid, koerad ja kassid
Leedu	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungari	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Leedu	PPHU "INEX" Partnership, ul. Bialostocka 12, 11-500 Giżycko Poola	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, kalkunid, tuvid, veised, sead, koerad ja kassid
Leedu	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas pauščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud
Leedu	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Leedu	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Luksemburg	Bayer Belgia J.E. Mommaertslaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Belgia	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Luksemburg	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Luksemburg	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Hispaania	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerid
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Hispaania	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Malta	Aerden L V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgia	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Rumeenia	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakkia	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Madalmaad	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Madalmaad	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Madalmaad	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Madalmaad	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Madalmaad	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Madalmaad	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Madalmaad	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksamaa	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Poola	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżoniowska 21, 58-260 Bielawa Poola	Enrofloksacyna 10% płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Poola	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Poola	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Veised, sead, koerad, kanad, kalkunid ja tuvid
Poola	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Poola	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Sead, kanad (broilerid ja munevad kanad) ja tuvid
Poola	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Hispaania	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad
Poola	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Poola	Enrocin 10% Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja tuvid
Poola	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Poola	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, kalkunid ja tuvid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Poola	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Poola	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad, veised, sead, koerad, kassid ja tuvid
Poola	Scan Vet Poola Sp. z o.o. Skiereszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Poola	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid (broilerid); inimtoiduks mittemõeldud tuvid
Poola	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Poola	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Poola	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Poola	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Poola	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad and küülikud
Poola	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Poola	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Poola	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid, asenduskanad, tõubroilerid), küülikud
Poola	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid, asenduskanad, tõubroilerid) ja küülikud
Portugal	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
Portugal	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
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	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
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	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
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	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad
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	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad (broilerid)
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	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Portugal	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Hispaania	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Broilerid
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Rumeenia	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Hispaania	Ganadexil Enrofloxacina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud
Rumeenia	S.C. Romvac Company S.A. Şos. Centurii, nr. 7, Voluntari Rumeenia	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Rumeenia	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Rumeenia	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud ja sead
Rumeenia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksamaa	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Rumeenia	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Hispaania	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Rumeenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid



Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Rumeenia	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Hispaania	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud
Rumeenia	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungari	Enrocin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Rumeenia	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Hispaania	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (kanad)
Rumeenia	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Rumeenia	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Rumeenia	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Hispaania	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Rumeenia	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Prantsusmaa	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerkanad, tõuhaned, kalkunid, tõukalkunid)
Rumeenia	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Rumeenia	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud, sead
Rumeenia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud, küülikud

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Rumeenia	Vetoquinol Biowet Sp. Z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Poola	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid), veised (vasikad), sead
Rumeenia	Pasteur - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Rumeenia	Enrofloxacina 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Vasikad, lambad, talled, põrsad, kodulinnud, koerad, kassid
Rumeenia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Slovakkia	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakkia	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Pigs, calves, lambs, kids, poultry (chicken and turkey)
Slovakkia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Slovakkia	Ceva Animal Health Slovakkia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakkia	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Slovakkia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Hispaania	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Slovakkia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees kasutamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Slovakkia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Sloveenia	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Sloveenia	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Sloveenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Sloveenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Sloveenia	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Sloveenia	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Sloveenia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Hispaania	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Hispaania	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Hispaania	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Hispaania	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid)
Hispaania	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Hispaania	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid)
Hispaania	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Hispaania	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid)
Hispaania	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Hispaania	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Hispaania	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Hispaania	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Hispaania	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Hispaania	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid)
Hispaania	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Hispaania	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid)

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Hispaania	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Hispaania	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid)
Hispaania	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid)
Hispaania	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Hispaania	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
Hispaania	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Hispaania	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
Hispaania	Universal Farma, S.L., Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Hispaania	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad – broilerid ja küülikud
Hispaania	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Hispaania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudse lahuse kontsentraat	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Hispaania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kanad (broilerid, asenduskanad, tõubroilerid) ja küülikud
Hispaania	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Hispaania	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid)
Hispaania	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Hispaania	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid ja nuumkalkunid), küülikud
Hispaania	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Hispaania	HIPRALONA ENRO- S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid ja nuumkalkunid), küülikud
Hispaania	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Hispaania	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid)
Hispaania	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Hispaania	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid)
Hispaania	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Hispaania	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid, asenduskanad, tõubroilerid ja kalkunid)

Liikmesriik EL/EMÜ	Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Manustamis- viis	Loomaliigid
Hispaania	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Hispaania	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid)
Hispaania	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Hispaania	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus joogivees manustamiseks	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid)
Hispaania	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5 <sup>a</sup> 08017 Barcelona Hispaania	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kodulinnud (broilerid ja tõibroilerid)
Rootsi	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksamaa	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lahus vees kasutamiseks	Suukaudne	Kodulinnud
Rootsi	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksamaa	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ühend- kuningriik	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Ühendkuningriik	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ühend- kuningriik	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Sloveenia	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid
Ühend- kuningriik	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid

<b>Liikmesriik EL/EMÜ</b>	<b>Müügiloa taotleja/müügiloa hoidja</b>	<b>Ravimi nimetus</b>	<b>INN</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Manustamis- viis</b>	<b>Loomaliigid</b>
Ühend- kuningriik	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Hispaania	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja küülikud
Ühend- kuningriik	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Hispaania	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Suukaudne lahus	Suukaudne	Kanad ja kalkunid



## **II lisa**

**Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtete,  
pakendi märgistuste ja pakendi infolehtede muutmise alused**

# Joogiveega kanadele ja/või kalkunitele manustatavate enrofloksatsiini sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

## 1. Sissejuhatus

Enrofloksatsiin on sünteetiline kemoterapeutiline aine, mis kuulub fluorokinolooni karboksüülhappe derivaatide klassi. Enrofloksatsiinil on antibakteriaalne toime paljude gramnegatiivsete ja grampositiivsete bakterite suhtes. Selle bakteritsiidse toime aluseks on bakterite DNA-güraasi inhibeerimine. Enrofloksatsiin on mõeldud üksnes veterinaarseks kasutamiseks. Fluorokinoloonid on veterinaarias kriitilise tähtsusega mikroobivastased ained kolibatsilloosse septitseemia ja krooniliste hingamisteede haiguste ravis kodulindudel.

Suukaudse lahuse manustatavad veterinaarravimid sisaldavad 1 milliliitris 50 mg, 100 mg või 200 mg enrofloksatsiini ja neid lisatakse joogiveele. Kõiki nimetatud veterinaarravimeid manustatakse annuses 10 mg enrofloksatsiini kg kehamassi kohta.

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kohase esildismenetluse (EMEA/V/A/067) järel ühtlustati Euroopa Komisjoni 8. oktoobri 2012. aasta otsuse kohaselt „esmaravimi“ „Baytril 10% suukaudne lahus“ ja sarnaste nimetuste kogu ravimiteave<sup>1</sup>.

Ülalnimetatud artikli 34 kohases esildismenetluses Baytril 10% suukaudse lahuse ja sarnaste nimetuste küsimuses selgus, et osa veterinaarravimite mõned näidustused sihtliikidel kanad ja kalkunud ei olnud kooskõlas mikroobivastaste veterinaarravimite vastutustundliku kasutamise põhimõtetega, mistõttu antud näidustused võeti ühtlustatud ravimiteabest välja. Peale selle otsustas veterinaarravimite komitee, et puuduvad piisavad andmed annuste optimeerimiseks *Escherichia coli* põhjustatud infektsioonide ravis kanadel ja/või kalkunitel.

Samuti viitas Ühendkuningriik asjaolule, et enrofloksatsiini sisaldavate suukaudsete lahuste keeluajad varieeruvad liikmesriikides 3–15 päevani kanadel ja 3–13 päevani kalkunitel, mistõttu esitas Ühendkuningriik 18. oktoobril 2012 Euroopa Ravimiametile taotluse esildise alustamiseks kõigi joogiveega kanadele ja/või kalkunitele manustatavate enrofloksatsiini sisaldavate veterinaarravimite kohta direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohaselt. Veterinaarravimite komiteel paluti üle vaadata antud veterinaarravimite näidustused, annustamine ja keeluajad kanadel ning kalkunitel, et tagada tarbijate ohutus, kanade ja kalkunite efektiivne ravi ning samuti väiksem risk enrofloksatsiini vastase resistentsuse tekkeks haigustekitajatel.

## 2. Arutelu

### Efektiivsusküsimused

#### Kanad

##### *Mycoplasma* spp.

*Mycoplasma* spp. põhjustatud infektsioonide ravi näidustusel esitati 11 kirjandusviidet, millest 2 pärinesid hilisemast perioodist kui aasta 2000. Enamikus uuringutes oli kasutatud lindude eksperimentaalset nakatamist *M. gallisepticum*'iga. Nimetatud uuringud näitasid, et enrofloksatsiin annuses 10 mg/kg kehamassi kohta oli haigestumuse ja suremuse vähendamisel efektiivne ja et ravi oli seotud ka antud haigustekitaja taastuvastamise vähenemisega kuni 4 nädala vältel pärast nakatamist. Ühes uuringus näidati veel, et veterinaarravimi pidev manustamine annuses 10 mg/kg

<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)

kehamassi kohta oli efektiivsem kui sama annuse manustamine pulssravina. Kõige hilisem avaldatud uuring (Reinhardt et al 2005)<sup>2</sup> näitas, et enrofloksatsiini manustamisel annuses 10 mg/kg kehamassi kohta ei saavutatud haigustekitaja eradikatsiooni ja kui lindudel kutsuti kuni 3 kuu jooksul pärast algset nakatamist esile stress, siis leidis aset *M. gallisepticum*'i reaktiveerumine.

Välitingimustes esinevad mükoplasmad enamasti segainfektsioonide ühe komponendina, mistõttu väliuuringutes võib olla raske näidata efektiivsust antud näidustuse osas. Pärast nakatumist võivad linnud jääda haigustekitaja kandjateks ja ehkki antibiootikumid vähendavad kliinilisi sümptomeid ja kahjustusi, et kõrvalda nad infektsiooni. Kontrolliprogrammide eesmärgiks on elimineerida infektsioon tõulindudel.

*Mycoplasma* spp. on harva võetud järelevalve- või monitooringuprogrammidesse, mistõttu andmeid laialdaselt levinud resistentsuse kohta Euroopa Liidus või mükoplasmoosi ravis kasutatavate annuste ebaefektiivsuse kohta on raske leida. Antud küsimuse osas esitati kaks kirjandusviidet, mis näitasid, et kui 1993. aastal oli enrofloksatsiini minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) *M. gallisepticum*'i kindlakstehtud tüvede suhtes 0,0125–0,1 µg/ml ja *M. synoviae* kindlakstehtud tüvede suhtes 0,0125–0,8 µg/ml, siis 1997. aastal oli MIC väärtus *M. gallisepticum*'i kindlakstehtud tüvede suhtes 0,025–1,0 µg/ml ja *M. synoviae* kindlakstehtud tüvede suhtes 0,05–0,5 µg/ml. Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (CLSI) andmetel on resistentsuse murdepunkt  $\geq 2$  µg/ml, ühe aruande kohaselt oli MIC-de ülempiir *M. synoviae* suhtes tõusnud Madalmaades 2008. aastaks väärtuseni 2/4 µg/ml, kusjuures resistentsed olid 11,7% haigustekitaja tüvedest. Kuigi antud meetodikaid ei saa otseselt võrrelda, on siiski andmeid aja jooksul tekkinud haigustekitajate vähenenud tundlikkuse kohta. Siinjuures on oluline märkida, et enrofloksatsiini sisaldus kanade kopsudes enrofloksatsiini annuse 10 mg/kg kehamassi kohta manustamise järel on olnud avaldatud uuringutes ühetaoliselt 0,88 µg/g, mis näitab, et kopsukoes ei saavutata *Mycoplasma* spp. vastase efektiivsuse tagamiseks (MIC väärtus  $\geq 1$  µg/ml) piisavat enrofloksatsiini sisaldust.

Kuigi osas läbi viidud kliinilistes uuringutes on mõningaid puudusi, on *M. synoviae* ja *M. gallisepticum*'i põhjustatud infektsioonide raviks kanadel esitatud siiski piisavalt andmeid. Olemasolevad andmed ei põhjenda veenvalt antud mükoplasmade liikide jaoks väljapakutud annustamist. Kuigi resistentsuse tekke kohta mükoplasmaadel on mõningaid andmeid, on need mikroobid harva võetud järelevalveprogrammidesse, mistõttu andmeid laialdaselt levinud resistentsuse kohta Euroopa Liidus või kasutatavate annuste ebaefektiivsuse kohta on raske leida. Seetõttu tuleb antud riski rõhutamiseks veterinaaravimite omaduste kokkuvõtete lõiku 4.5 lisada hoiatus, et Euroopa Liidus on täheldatud *M. synoviae* resistentsust. Peale selle tuleb veterinaaravimite omaduste kokkuvõtete lõiku 4.4 lisada hoiatus, et mükoplasmainfektsioonide ravi ei pruugi tagada haigustekitaja eradikatsiooni.

#### *A. paragallinarum*

*A. paragallinarum*'i põhjustatud infektsioonide ravi näidustusel esitati kaks uuringut, millest ühes oli kasutatud eksperimentaalset nakatamist ja teine oli väliuuring. Annused alla 8,3 mg/kg kehamassi kohta olid väga efektiivsed ja MIC leidmise uuring näitas, et *A. paragallinarum* on enrofloksatsiini suhtes väga tundlik. Kuigi mõlemad uuringud viidi läbi umbes 25 aastat tagasi, on siiski piisavalt andmeid, mis toetavad *A. paragallinarum*'i põhjustatud infektsioonide ravi näidustust väljapakutud annustega. Alternatiivsed ravimid enrofloksatsiinile on amoksitsilliin, erütromütsiin, tetratsükliinid ja sulfoonamiidid, ehkki aminoglükosiidide ja makroliidide suhtes on Aasias täheldatud resistentsust, mis võib olla vahendatud plasmidi poolt. Seetõttu on igati põhjendatud teise valiku ravimi olemasolu antud haigustekitaja suhtes.

<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.

### *P. multocida*

*P. multocida* põhjustatud infektsioonide ravi näidustusel esitati üks väliuuring, milles oli kasutatud infusiooni kiirusega 50 ppm. Samuti esitati mikroobide tundlikkuse testid, mis viidi läbi väljaspool Euroopa Liitu tuvastatud tüvedega. Need näitavad, et viimase 10 aasta vältel on MIC väärtused ja resistentsus järk-järgult suurenenud. Üks Euroopa Liidus läbi viidud uuring kinnitab neid andmeid, ehkki leitud MIC<sub>90</sub> väärtus oli väike (0,03 µg/ml), varieerudes vahemikus 0,008–2 µg/ml (Wallman et al 2007)<sup>3</sup>. Kõiki andmeid arvesse võttes on *P. multocida* põhjustatud infektsioonide ravi näidustus kanadel ja kalkunitel põhjendatud annuses 10 mg/kg kehmassi kohta 3–5 päeva vältel. Alternatiivsed ravimid on amoksitsilliin, tetratsükliinid, makroliidid ja sulfoonamiidid. Uuring, mille avaldasid Sellyei et al 2009<sup>4</sup>, näitas, et ehkki *P. multocida* kindlakstehtud tüved on enamkasutatavate mikroobivastaste ravimite suhtes tundlikud, täheldati sulfoonamiidide, tetratsükliinide, esimese põlvkonna kinoloonide ja aminoglükosiidide suhtes tähelepanuväärset resistentsust. Peale selle põhjustab *P. multocida* kodulindudel ägedat, rasket ja väga nakkavat haigust, mistõttu on oluline, et antud haigustekitaja suhtes oleks olemas teise valiku ravim.

### *E. coli*

*E. coli* põhjustatud infektsioonide ravi näidustusel esitati üsna suur arv uuringuid ja kirjanduses avaldatud viiteid. Kõik uuringud peale nelja viidi läbi *E. coli* eksperimentaalse infektsiooniga. Enamik uuringutest viidi läbi aastatel 1985–1998 ega näidanud ühtmoodi optimaalselt efektiivsust annuse korral 10 mg/kg kehmassi kohta. Uuringutes, kus see oli avaldatud, oli MIC väärtus haigustekitaja tüve suhtes 0,06 µg/ml. Annuste korral kuni 35,4 mg/kg kehmassi kohta leiti noortel broileritel suremuse ja *E. coli* taastuvastamise määra optimaalne vähenemine. Väliuuringud, mis viidi läbi aastatel 1997–1998, näitasid, et infusioon kiirusega 50 ppm vähendas küll kliinilisi haigusnähte, ent ei kõrvaldanud haigustekitajat. Ka hilisem Euroopa Liidus läbi viidud väliuuring näitas, et annused kuni 20,6 mg/kg kehmassi kohta kontrollisid haigusnähte, ent ei kõrvaldanud haigustekitajat. Väliuuringud viidi läbi enam kui 20 aastat tagasi ja nende kohta on avaldatud vähe andmeid. Veel üks uuring näitas, et annus 12,52 mg/kg kehmassi kohta manustatuna 3 päeva vältel kontrollis küll haigusnähte, ent ei kõrvaldanud haigustekitajat.

Kaks uuringut, mis viidi läbi aastatel 1997 ja 2002, näitasid mõlemad, et kui linnud nakatati *E. coli* tüvedega, mille tundlikkus oli vähenenud (MIC = 0,5 µg/ml), siis vähenes enrofloksatsiini 10 mg/kg kehmassi kohta annuse efektiivsus – kliinilised haigusnähud olid vähem kontrollitud ja ühes uuringus oli suremuse määr 43%.

2010. aastal läbi viidud uuring näitas, et *E. coli* eksperimentaalse infektsiooni korral ei omandanud haigustekitaja preinokuleeritud multiresistentsele *E. coli*'le iseloomulikku resistentsust. Samas leiti uuringus, et üks *E. coli* kindlakstehtud tüvedest omandas resistentsuse kana kommensaalsest mikrofloorast.

Fluorokinoloonid on veterinaarias kriitilise tähtsusega mikroobivastased ained kolibatsilloosse septitseemia ja krooniliste hingamisteede haiguste ravis kodulindudel. Nendel on vähe alternatiive, seetõttu tuleb antud näidustus säilitada. Samas ei ole esitatud annuste põhjal võimalik kindaks määrata optimaalset annust, millega ravida *E. coli* põhjustatud infektsioone kanadel.

### **Kalkunid**

Tõestamaks, et enrofloksatsiini farmakokineetika kalkunitel on väga sarnane kanade farmakokineetikaga, esitati kolm kirjandusviidet. Esitatud andmed olid väga piiratud, ent näitavad, et

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

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

enrofloksatsiini sisaldus kopsudes ja  $C_{max}$  on sarnased, samas kui kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on kalkunitel suurem.

#### *Mycoplasma* spp.

*Mycoplasma* spp. põhjustatud infektsioonide ravi näidustuse toetuseks kalkunitel esitati kahe eksperimentaalse uuringu ja ühe väliuuringu andmed. Kõik need uuringud viidi läbi vähemalt 25 aastat tagasi. Väliuuringus oli püütud simuleerida reaalses elus ettetulevat olukorda – segainfektsiooni, mille puhul üheks haigustekitajaks oli *Mycoplasma* spp. Uuringud näitasid, et enrofloksatsiini annus 10 mg/kg kehamassi kohta, mida manustati 5 päeva vältel, kontrollis küll kliinilisi haigusnähte, aga üksnes vähendas haigustekitaja taastuvastamise määra. Samas vähendasid annused 35–66 mg/kg kehamassi kohta raskete eksperimentaalsete infektsioonide korral suremust ja patoloogiliste leidude raskusastet.

Andmed *Mycoplasma* spp. põhjustatud infektsioonide ravi näidustuse toetuseks kalkunitel on piisavad, kui arvestada, et kalkunid on vähemlevinud kodulindude liik, kelle puhul on lubatav kanadel saadud andmete ülekandmine antud liigile.

#### *P. multocida*

*P. multocida* põhjustatud infektsioonide ravi näidustuse toetuseks kalkunitel esitati andmed neljast eksperimentaalsest uuringust, milles oli kasutatud väga varieeruvaid annuseid. Annused vahemikus alates nii väikesest annusest kui 1,5 mg/kg kehamassi kohta kuni annuseni 13,02 mg/kg kehamassi kohta olid haigestumuse ja suremuse kontrollimisel efektiivsed. Kõiki andmeid arvesse võttes on *P. multocida* põhjustatud infektsioonide ravi näidustus vastuvõetav annustamise korral 10 mg/kg kehamassi kohta 3–5 päeva vältel.

#### *E. coli*

*E. coli* põhjustatud infektsioonide ravi näidustuse toetuseks esitati kaks eksperimentaalset uuringut ja kaks väliuuringut. Väliuuringud olid vanad ning puudulik metoodika ja saadud tulemuste avaldamine tähendavad, et nende tulemusi ei saa annuse kindlaksmääramisel arvestada. Hilisemas laboratoorses uuringus (2007), milles simuleeriti välitingimusi, manustati kalkunitele enrofloksatsiini annuses 10 mg/kg kehamassi kohta 5 päeva vältel, ent selles ei uuritud haigustekitajate taastuvastamise määra. 2009. aasta eksperimentaalne uuring (milles kasutati tundlikku *E. coli* tüve) näitas, et enrofloksatsiini ööpäevane annus 10 mg/kg kehamassi kohta 5 päeva vältel oli haiguse kontrollimisel ja *E. coli* taastuvastamise määra vähendamisel efektiivsem kui sama koguanuse (50 mg/kg kehamassi kohta) manustamine 20-tunnise perioodi vältel, mille puhul leiti 4 päeva pärast ravi alustamist lindude hingetoruudest endiselt *E. coli*'t.

Kuigi esitatud andmed ei ole piisavad, et veenvalt kinnitada kasutatavat annustamisskeemi, otsustati tulenevalt asjaolust, et kolibatsilloos on kalkunitel väga sage haigus, mille ravis on fluorokinoloonidel väga tähtis koht, et antud näidustus ja annustamisskeem peavad jääma esildismenetluse objektiks olevate veterinaarravimite omaduste kokkuvõttesse alles.

### **Sihtpatogeenide resistentsus mikroobivastaste ravimite suhtes**

Euroopas on kolibatsilloosi ravi näidustusel kanadel ja kalkunitel heaks kiidetud mitmed mikroobivastased ravimid (apramütsiin, kloortetratsükliin, kolistiin, difloksatsiin, doksütsükliin ja sulfadiasiin + trimetoprim), ent multiresistentsete patogeensete *E. coli* tüvede laialdane levik on viinud enrofloksatsiini sagedasele kasutamisele. Enamasti tekib resistentsus fluorokinoloonide suhtes spontaanselt punktmutatsioonide tõttu, mis tulenevad aminohapete asendusest topoisomeraasi alaühikutes gyrA, gyrB, parC või parE, välismembraani poriinide ekspressiooni vähenemise tõttu või mitut ravimit rakust väljutavate pumbamehhanismide üleekspressiooni tõttu.

Esitati andmed enrofloksatsiini MIC väärtuste kohta sihtpatogeenidel (*E. coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*), mis tuvastati hingamisteede infektsioonide või septitseemiaga kodulindudel. Nimetatud andmed näitavad, et *E. coli* MIC väärtused on viimase 20 aasta vältel suurenenud, mistõttu heakskiidetud annustamis skeem ei pruugi enam olla optimaalne.

Resistentsuse määr *E. coli* suhtes kanadel ja kalkunitel oli Wallmani 2007. aastal avaldatud uuringu andmetel, milles kasutati kliinilise murdepunktina väärtust  $\geq 2$  mg/l, aastatel 2004–2005 isoleeritud tüvedel 4,6%. Samas on EFSA/ECDC aruande kohaselt (2012)<sup>5</sup> kanadel kindlakstehtud *E. coli* näidistüvede resistentsust tsiprofloksatsiini suhtes hinnatud mõõdukaks kuni kõrgeks resistentsuse määraga 47%. Siinjuures tuleb arvestada, et resistentsuse määr põhineb mittepatoogeensete tüvede epidemioloogilisel läbiväärtustel. Jongi et al<sup>6</sup> 2012. aasta artikkel viitab EASSA andmetele, mis koguti Euroopa Liidu liikmesriikidest. *E. coli* kliinilise resistentsuse määr kanadel oli aastatel 1999–2000 tsiprofloksatsiini suhtes 1,9% ja suurenes aastatel 2002–2003, ulatudes aastatel 2005–2006 juba 5,9%-ni. Artikli kohaselt on 2005.–2006. aasta resistentsuse kõrge taseme põhjuseks eelkõige Hispaanias täheldatud resistentsuse väga kõrge määr (24%), mis ei kajastunud 1999.–2000. aasta aruannetes. Nimetatud artiklis hinnati kliinilist resistentsust CLSI tsiprofloksatsiini murdepunkti alusel ( $\geq 4$  mg/l). *E. coli* vähenenud tundlikkuse määr tsiprofloksatsiini suhtes (epidemioloogilise läbiväärtuse alusel 0,06 mg/l) oli 19,3% aastatel 1999–2000 ja 33,5% aastatel 2005–2006.

Andmed esitati valdavalt Saksamaal GermVeti 2008.<sup>7</sup> ja 2009.<sup>8</sup> ning Germapi 2010.<sup>9</sup> aasta mikroobide resistentsuse jälgimise programmide raames aastatel 2004–2009 kindlakstehtud *E. coli* tüvede tundlikkuse kohta. Mikroobid tehti kindlaks hingamisteede infektsioonide ja septitseemia juhtudega kodulindudel. Tundlikkuse hindamisel kasutati CLSI murdepunkti  $\geq 2$  mg/l. Kokku leiti umbes 2000 broileritel, kalkunitel ja munevatel kanadel tuvastatud tüve alusel, et üldine MIC vahemik oli 0,015– $\geq 32$  µg/ml ning resistentsus kuni 8,7%. MIC<sub>90</sub> väärtus oli enamikul viidatud juhtudel 0,5 µg/ml.

Russo et al (2012)<sup>10</sup> läbi viidud hiljutises uuringus Itaalias leiti, et 30,34% kokku 89-st kindlakstehtud APEC-i (lindude patogeenne *E. coli*) tüvest kalkunitel võis klassifitseerida enrofloksatsiini suhtes resistentseks ja 40,45% keskmiselt resistentseks, kui kasutada murdepunktina 2 µg/ml.

Enrofloksatsiini bakteritsiidne toime on kontsentratsioonist sõltuv, mistõttu AUC<sub>0–24 h</sub>/MIC ja C<sub>max</sub>/MIC suhteid võib pidada efektiivsuse indikaatoriteks. Arvatakse, et AUC<sub>0–24 h</sub>/MIC suhet  $> 100$  ja C<sub>max</sub>/MIC suhet  $> 8$  võib pidada fluorokinoloonide edukat kliinilist ravitulemust ennustavateks väärtusteks.

Kui enrofloksatsiini manustati pidevalt koos joogiveega (ööpäevases annuses 10 mg/kg kehamassi kohta), siis oli enrofloksatsiini püsikontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioon (C<sub>ss</sub>) kalkunitel

<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)

<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.

0,33 ±0,04 µg/ml ja kanadel 0,56 ±0,13 µg/ml. Arvestades individidevahelist varieeruvust  $C_{ss}$  väärtuste osas ja asjaolu, et mitmetes uuringutes on leitud, et enrofloksatsiini MIC<sub>90</sub> väärtused *E. coli* suhtes on 0,5–1 µg/ml, näib, et kõigil indiviididel ei saavutata kõigi kindlakstehtud tüvede suhtes MIC väärtusest suuremaid plasmakontsentratsioone.

Samuti esitati põhjalik farmakokineetika/farmakodünaamika seose analüüs. See näitas, et kui enrofloksatsiini manustati ühekordse suukaudse annusena 10 mg/kg kehamassi kohta vähemtundliku *E. coli* kindlakstehtud tüve korral, mille MIC väärtus oli 0,5 µg/ml, siis oli AUC/MIC suhe kanadel 28,8 ja kalkunitel 32,2. Kui arvestada, et enrofloksatsiini kontsentratsioon infektsiooni kohas kopsus on 0,84 µg/g, siis on  $C_{max}/MIC$  suhe sama patogeeni suhtes oluliselt allpool edukat kliinilist ravitulemust ennustavat väärtust 8.

Haritova et al (2011)<sup>11</sup> uuring näitas, et kui *E. coli* tüvega O78/H12 nakatatud kanu (MIC 0,01 µg/ml) raviti 3 päeva vältel enrofloksatsiini annustega 10 mg/kg kehamassi kohta ja 50 mg/kg kehamassi kohta, siis kontrollisid mõlemad annused küll kliinilisi haigusnähte, ent haigustekitaja oli 50 mg/kg kehamassi kohta rühmas kuni 25 päeva vältel pärast ravi taastuvastatav üksnes põrnakoest, samas kui 10 mg/kg kehamassi kohta rühmas oli haigustekitaja sama ajavahemiku vältel tuvastatav kopsu-, maksa-, südame- ja põrnakoest. Varasemas uuringus oli leitud, et antud patogeense O78/H12 tüve korral oli minimaalne bakteritsiidne kontsentratsioon (MBC) 0,06 µg/ml ja mutatsioonide teket ärahoidev kontsentratsioon (MPC) 4 µg/ml. Kontsentratsioonide vahemikus 0,06–4 µg/ml on lai mutatsioonide selektsiooni aken, mis kinnitab eelkirjeldatud fakti, et patogeenseid tüvesid ei õnnestunud täielikult elimineerida ka enrofloksatsiini suure annuse kasutamisel.

Lisaks laiale mutatsioonide selektsiooni aknale on enrofloksatsiinil veel teisi omadusi, mis soodustavad resistentsete tüvede selektsiooni. Nii näiteks metaboliseeritakse igal ajahetkel 25–35% enrofloksatsiinist tsiprofloksatsiiniks, mis toob endaga kaas tsiprofloksatsiini subterapeutilised kontsentratsioonid. See võib kaasa aidata nii resistentsete tüvede selektsioonile kui ka ristresistentsusele.

Hiljutises Russo et al (2012) uuringus kasutati enrofloksatsiini plasmasisalduse määramiseks ajakohast tehnoloogiat, kui enrofloksatsiini manustati kalkunitele koos joogiveega, kasutades pulssravi annuses 10 mg/kg kehamassi kohta. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) oli tervetel lindudel 0,67 µg/ml ja APEC-iga nakatatud haigetel lindudel 0,54 µg/ml. AUC<sub>0–24</sub> oli tervetel lindudel 7,4 mg/h/l ja haigetel lindudel 7,7 mg/h/l. *E. coli* kindlakstehtud tüvede MIC<sub>50</sub> ja MIC<sub>90</sub> väärtused olid vastavalt 1 mg/l ja 32 mg/l, mis annab  $C_{max}/MIC$  ja AUC/MIC suhete väärtused, mis on oluliselt väiksemad kui on fluorokinoloonide murdepunktid.

Mikroobivastaste ainete manustamine joogiveega suurendab resistentsete tüvede selektsioonisurvet joogivee tarbimise varieeruvuse tõttu ja sellest tingitud farmakokineetika erinevusest kogu populatsioonis. Selleks, et pakkuda välja annustamisskeem, on vaja uurida populatsiooni varieeruvust ja haiguse mõju farmakokineetilistele parameetritele. Kliinilist ravivastust mõjutab ka farmakodünaamiline varieeruvus (peremeesorganismi ravivastus, sihtpatogeeni MIC väärtuste jaotus populatsioonis). Toutain (2006<sup>12</sup>) soovib, et antibiootikumide optimaalne annustamisskeem peab olema „populatsiooni annustamisskeem“, mille eesmärgiks on tagada sobiv ekspositsioon enamikul (90%) antud populatsiooni loomadest ja vähendada niipalju kui võimalik ravimi alaekspositsiooni mõnedel indiviididel, mis vähendaks resistentsuse tekkeriski.

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

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

Peale selle on hiljuti välja töötatud farmakokineetika/farmakodünaamika suhte kontseptsioonid, milles lähtutakse mutatsioonide selektsiooni akna hüpoteesist, et välja töötada annustamisskeem, mis aitaks vähendada resistentsete mikroorganismide teket (Drlica ja Zhao, 2007)<sup>13</sup>.

Seetõttu leiab veterinaararvimate komitee, et tuleb välja töötada uus annustamisskeem, mis arvestab *E. coli* tundlikkusprofiili muutusi pärast enrofloksatsiini esmakordset kasutuselevõtmist kodulindudel, ja uusi farmakokineetika/farmakodünaamika kontseptsioone, mille eesmärgiks on vähendada resistentsuse teket sihtpatogeenidel.

### **Toiduga edasikanduvate bakterite resistentsus mikroobivastaste ainete suhtes**

Enrofloksatsiini aktiivne metaboliit tsiprofloksatsiin on kriitilise tähtsusega antibiootikum inimmeditsiinis.

Esildismenetluse raames esitati põhjalikud andmed *E. coli*, *Salmonella* spp. ja *Campylobacter* spp. (inimtervise aspektist murettekitavad bakterid) resistentsuse kohta Euroopa Liidus aastatel 2002–2009 kodulindudelt kindlakstehtud tüvede alusel.

#### *E. coli*

Euroopa Liidu järelevalveprogrammide raames kogutud andmed näitasid, et *E. coli* kindlakstehtud tüvede resistentsus enrofloksatsiini suhtes varieerus sõltuvalt Euroopa Liidu liikmesriigist 0–47%. Vähenenud tundlikkus varieerus umbes 10–50%. EFSA 2010. aasta<sup>14</sup> kokkuvõtliku aruande kohaselt oli broilerkanadel kindlakstehtud *E. coli* indikaatortüvede (kommensaalsete tüvede) resistentsus tsiprofloksatsiini suhtes 29% (määratletuna epidemioloogilise läviväärtuse alusel).

Hiljutises uuringus Itaalias, mille viisid läbi Russo et al (2012), leiti, et 30,34% kokku 89-st kindlakstehtud APEC-i (lindude patogeenne *E. coli*) tüvest kalkunitel võis klassifitseerida enrofloksatsiini suhtes resistentseks ja 40,45% keskmiselt resistentseks, kui kasutada murdepunktina 2 µg/ml. Kuigi APEC-it peetakse üldiselt inimesele mittepatogeenseks, on andmeid, et mõned tüved võivad kujutada endast ohtu zoonooside aspektist.

Rahvatervise aspektist on peamine mure *E. coli* osas võimalus, et resistentsust kodeerivad geenid võivad kodulindude kommensaalsetelt *E. coli* tüvedelt üle kanduda inimesele potentsiaalselt patogeensetele tüvede. *E. coli*ga seotud probleem on muutumas seoses kodulindude ESBL *E. coli* (CTX-M1) avastamisega töödeldud lihatoodetes ja ESBL CTX-M1 infektsioonide levimuse suurenemisega inimestel. Praegu ei ole veel teada, kas enrofloksatsiini kasutamine on seotud CTX-M1 selektsiooni ja leviku suurenemisega, aga ESBL *E. coli* võib olla resistentsne ka fluorokinoloonide suhtes.

#### *Salmonella* spp.

Esitatud andmed näitavad, et viimase 20 aasta vältel elluviidud *Salmonella* kontrollimise programmid on vähendanud mittetüfoosse *Salmonella* levimust kodulindudel. Tuvastatud tüvedel ei ole täheldatud resistentsust tsiprofloksatsiini suhtes. Juba aastaid on täheldatud vähenenud tundlikkust (11,3–49,4%), kui arvestada murdepunktina väärtust  $\geq 4$  µg/ml ja mittemetsikut tüüpi MIC väärtusena  $\geq 0,12$  µg/ml. EFSA 2010. aasta kokkuvõtva aruande kohaselt oli 24% tõukanade, munakanade ja broilerkanade karjades kindlakstehtud *Salmonella* spp. tüvedest tsiprofloksatsiini suhtes resistentsed (määratletuna epidemioloogiliste läviväärtuste alusel). ECDC/EFSA/EMA ühise teadusliku arvamuse<sup>15</sup> kohaselt on *Salmonella* resistentsus fluorokinoloonide suhtes oluline rahvatervise

<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)

<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>



probleem, sest tsiprofloksatsiin on mikroobivastaseks valikravimiks mitme raske või invasiivse *Salmonella* infektsiooni korral inimestel. Oktoobris 2012, pärast artikli 34 kohast esildismenetlust veterinaarravimi Baytril 10% suukaudse lahuse kohta (EMA/V/A/067), eemaldati nimetatud veterinaarravimi omaduste kokkuvõttest annustamiskeemi toetavate andmete puudumise tõttu – eriti andmete osas, mis puudutab infektsiooni elimineerimist – *Salmonella* infektsioonide ravi näidustus. Euroopa Liidu seadusandlus ütleb riiklike *Salmonella* kontrollimise programmide osas kodulindudel, et mikroobivastaseid ravimeid võib kasutada üksnes erandlikel asjaoludel (Euroopa Komisjoni määrus nr 1177/2006). Seetõttu otsustati, et *Salmonella* kui sihtpatogeen tuleb kõigist antud esildismenetluste objektiks olevate veterinaarravimite omaduste kokkuvõtetest välja võtta.

### Campylobacter

EFSA 2010. aasta kokkuvõtva aruande kohaselt on kanadel kindlakstehtud *Campylobacter jejuni* tüvede resistentsus tsiprofloksatsiini suhtes (epidemioloogiliste läbiväärtuste alusel määratletuna) 47%, ehkki liikmesriikide vahel on täheldatud resistentsuse osas varieeruvust.

Luangtongkumi et al (2009)<sup>16</sup> ülevaateartikli kohaselt on paljudes Euroopa Liidu liikmesriikides täheldatud *Campylobacteri* kindlakstehtud tüvede püsivat resistentsuse suurenemist ning 17–99% inimestel ja loomadel kindlakstehtud *Campylobacteri* tüvedest olid fluorokinoloonide suhtes resistentsed, kusjuures kõige kõrgemast resistentsuse tasemest on teatatud Hispaanias.

Eelnimetatud ülevaate kohaselt on paljudes uuringutes leitud fluorokinoloonide suhtes resistentsete mutanttüvede kiiret teket kanadel, kellel oli algul tegemist fluorokinoloonide suhtes tundliku *C. Jejuni*ga ja keda raviti enrofloksatsiiniga. Antud mutantpopulatsioon on jäänud püsima ka pärast seda, kui vastav selektsioonisurve on kadunud, sest gyrA mutatsioonide vahendatud resistentsus fluorokinoloonide suhtes jääb *Campylobacteri*itel stabiilselt püsima ning kujutab bakterite jaoks endast kasulikku kohastumust. On olnud rohkelt diskussioone selle üle, kas kinoloonide suhtes resistentsed *Campylobacteri* infektsioonid on inimestel seotud soovimatute tulemustega tervisele. Evansi et al (2009)<sup>17</sup> uuringus järeldati, et Ühendkuningriigi elanikel, kellel oli tegemist fluorokinoloonide suhtes resistentsete *Campylobacteri*ite põhjustatud infektsioonidega, ei täheldatud haiguse raskemat kulgu kui inimestel, kellel oli tegemist tundlike *Campylobacteri*ite põhjustatud infektsioonidega, isegi juhul, kui arvesse võeti ravi mikroobivastaste ravimitega. Samas ei maini autorid oma ülevaates, kas nad leidsid selles osas erinevusi mõnes spetsiifilises haavatavate patsientide alamrühmas.

Veterinaarravimite komitee võttis arvesse fluorokinoloonide suhtes resistentsete toiduga edasikanduvate bakterite põhjustatud infektsioonide mõju inimeste tervisele, mis tuleneb fluorokinoloonide kasutamisest toiduloomadel Euroopa Liidus ja mida on kajastatud veterinaarravimite komitee ametlikus seisukohavõetus (2007)<sup>18</sup>. Need soovitused on võetud veterinaarravimite komitee strateegiasse aastateks 2011–2015 ja neist lähtuti nii varasemas artikli 35 kohases esildises, mis

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

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

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

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

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

<sup>18</sup> CVMP Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007) (EMA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/10/WC500005152.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf)

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

käsitles kõiki toiduloomadel kasutatavaid toimeainena kinoloone ja/või fluorokinoloone sisaldavaid veterinaarravimeid (EMA/V/A/049)<sup>19</sup>, kui ka käesolevas esildises.

### **Ohutus sihtliigile**

Talutavuse andmed 2009. aastast näitavad, et enrofloksatsiini annuste 300 mg/kg ja 600 mg/kg kehamassi kohta manustamisel kas ühekordselt või 5 päeva 21-päevastele broilerkanadele täheldati kõhulahtisust ja ebanormaalsel käitumist, nagu vastumeelsus liikumise suhtes, vähenenud motoorne aktiivsus ja liigutuste häiritud koordineerimine. Uuritud liigete palpatsioonil ja liigete kõhrepindade uurimisel normist kõrvalekalduvaid muutusi ei täheldatud. Kvantitatiivsel histopatoloogilisel uurimisel ei leitud olulisi muutusi uuritud liigete kõhrepindades lindudel, keda raviti enrofloksatsiini annustega kuni annustega 100 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas. Annusest sõltuvaid muutusi täheldati kahjustuste summaarse indeksi osas reieluu peas, reieluu põntades ja sääreluu põntades lindudel, kellele manustati enrofloksatsiini annuses  $\geq 50$  mg/kg kehamassi kohta 5 päeva vältel. Soovitavat annust vähemalt viis korda ületav annus oli ohutu.

Samade autorite läbi viidud edasises uuringus leiti, et pikaajaline ravi (kuni 35 päeva) enrofloksatsiini terapeutiliste annustega ei põhjustanud 21-päevaste kasvatatel broilerkanadel artropaatiat ja et enrofloksatsiini toksilisus ei ole seotud kumulatiivsete toimetega.

Nimetatud andmed võimaldavad hinnata annustamisstrateegia muutmise võimalikke tagajärgi sihtliigi ohutusele.

### **Keelujad**

Esitati nii müügiloa hoidjate andmed kui ka kirjanduses avaldatud andmed veterinaarravimi jääkide vähenemise kohta söödavates kudedes pärast kanade ja kalkunite ravimist suukaudselt manustatavate enrofloksatsiini sisaldavate veterinaarravimitega annuses 10 mg/kg kehamassi kohta 5 järjestikusel päeval. Mõlema linnuliigi kohta olemasolevad andmed on üsna varieeruvad nii oma kvaliteedi kui ka järelduste poolest.

Paljud esitatud uuringud ei vastanud praegustele juhenditele, mille peamiseks põhjuseks oli see, et mõned müügiloa hoidjad esitasid üksnes kokkuvõtte olemasolevatest andmetest täpsemate andmeteta kasutatud analüütilis(t)e meetodi(te) ja meetodi valideerimise kohta, samuti ei olnud andmeid analüüsivate proovide stabiilsuse kohta erinevates keskkondades proovi võtmise aja analüüsivahelisel perioodil ja analüüsivahelisel ajal. Need puudused üksnes suurendavad ebaselgust, mis tuleneb esitatud uuringute tulemuste varieeruvusest. Samas ülejäänud müügiloa hoidjad siiski esitasid need andmed, mistõttu nende ettevõtete esitatud uuringud kujutavad endast usaldusväärsemat teavet, mille alusel teha otsus liha keeluaegade pikkuse suhtes.

Kuigi esitatud uuringud ei olnud ühetaolise usaldusväärusega, püüdis veterinaarravimite komitee kõigepealt läbi viia kõigist esitatud uuringutest pärinevate andmete „summaarse“ statistilise analüüsi, ent leidis, et seda meetodit ei saa siiski kasutada, sest statistilised parameetrid (määratletud Bartletti, Shapiro-Wilki ja ANOVA (sobivuse puudumise) testide alusel) näitasid olulist erinevust normaaljaotusest ( $p < 0,01$ ), see tähendab, et andmete jaotus ei vastanud normaaljaotusele ning varieeruvus ei olnud homogeenne. Andmed olid sel teel analüüsimiseks liiga varieeruvad, sest uuringud ei olnud piisavalt sarnased ja uuringu ülesehituse mõningate aspektide mõju ei saanud tulemuste interpreteerimisel arvesse võtta. Need aspektid on näiteks:

- uuringus kasutatud tõug: kiirema kasvuga või aeglasema kasvuga tõug; erinev metabolism;

<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=WCOB01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones_containing_medicinal_products/vet_referral_000039.jsp&mid=WCOB01ac05805c5170)

- uuringus kasutatud lindude suurus ja kaal erines suurel määral ega korreleerunud iga üksiku uuringu jaoks arvutatud keeluaja pikkusega;
- uuringus kasutatud manustamisviis: mõnedes uuringutes oli kasutatud manustamist sundsöötmise teel, mis parandab annuse manustamise täpsust, ent teiselt poolt võib mõjutada aine metaboolset profiili, sest sellisel juhul on veterinaarravimi toime enam sarnane boolusannuse manustamisele kui pidevale manustamisele; mõnedes uuringutes oli kasutatud manustamist joogiveega, nagu näeb ette veterinaarravimi omaduste kokkuvõtte, mis aga võib anda varieeruvad tulemused tingituna asjaolust, et mõned linnud joovad ravimit sisaldavat joogivett rohkem kui teised, teiselt poolt vastab aga enam „välitingimustes“ ettetulevale olukorrale;
- mõnedes uuringutes oli kasutatud analüütilise meetodi kindlakstehtud täpsusel põhinevat korrektsioonifaktorit, samas kui teistes uuringutes ei olnud seda kasutatud;
- enamik esitatud uuringute aruannetest ei vastanud tänapäeva nõuetele: ei olnud esitatud algandmeid, analüütilise meetodi valideerimise andmeid ega proovide säilitamise stabiilsusandmeid.

Veterinaarravimite komitee arutas ka võimalust, et erinevate veterinaarravimite vahel võivad olla olulised ravimvormist tulenevad erinevused, mis viivad võimalikele erinevustele biosaadavuses ning võivad sellest tulenevalt olla metabolismi ja veterinaarravimi jääkide sisalduse vähenemise varieeruvuse põhjuseks. Samas on kõik esildise objektiks olevad veterinaarravimid oma koostiselt väga sarnased, sisaldades ka sarnaseid abiaineid. Kõik nimetatud veterinaarravimid on vesilahused ja sisaldavad lahustuvust soodustavat ainet, nagu kaaliumhüdroksiid või äädikhape, ning säilitusainet, nagu bensüülalkohol, ning peaksid olema veega hästi manustatavad; seega puutuvad viited ravimvormist tulenevatele erinevustele, mis võiks olla esitatud uuringutes täheldatud tulemuste varieeruvuse põhjuseks.

Andmete varieeruvuse tõttu on hinnanguline keeluaja pikkus individuaalsete uuringute andmete alusel kanadel vahemikus 4–8 päeva ja kalkunitel vahemikus 4–13 päeva. Veterinaarravimite komitee otsustas, et tuleb kehtestada kõige konservatiivsemad keeluajad, mis tulenevad paremini läbi viidud ja teavitatud uuringutest ning milleks on 7 päeva kanadel ja 13 päeva kalkunitel. Ka kirjanduse andmed toetavad pikemaid keeluaegu. Antud ettepanek keeluaja pikkuse osas tagaks kanadelt ja kalkunitelt pärineva liha ja söödavate kudede ohutuse tarbijatele pärast enrofloksatsiini sisaldavate veterinaarravimite manustamist kanadele ja kalkunitele soovitatavas annuses 10 mg/kg kehamassi kohta 5 järjestikusel päeval.

### 3. Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang

*M. gallisepticum*'i, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*'i, *P. multocida* ja *E. coli* põhjustatud infektsioonide ravi näidustusel kanadel ning *M. gallisepticum*'i, *M. synoviae*, *P. multocida* ja *E. coli* põhjustatud infektsioonide ravi näidustusel kalkunitel on esitatud piisavalt andmeid.

*Salmonella* põhjustatud infektsioonide ravi näidustus tuleb veterinaarravimite omaduste kokkuvõtetest annustamisskeemi toetavate andmete puudumise tõttu, eriti andmete osas, mis puudutab infektsiooni elimineerimist, välja võtta. Pealegi ütleb Euroopa Liidu seadusandlus riiklike *Salmonella* kontrollimise programmide osas kodulindudel, et mikroobivastaseid ravimeid võib kasutada üksnes erandlikel asjaoludel (Euroopa Komisjoni määrus nr 1177/2006).

Kindlaks on tehtud risk, et annus sihtpatogeenide, eriti *E. coli* suhtes, ei pruugi nii kanadel kui ka kalkunitel olla piisav. On näidatud, et nii MIC väärtused kui ka resistentsus on Euroopa Liidus suurenenas. Praegune annustamisskeem ei ole *E. coli* põhjustatud infektsioonide ravis optimaalne ei

efektiivsuse ega antud sihtpatogeeni resistentsuse tekke vähendamise osas. Et arvesse võtta *E. coli* tundlikkusprofiili muutusi pärast enrofloksatsiini esmakordset kasutuselevõtmist kodulindudel, on seetõttu vaja kasutusele võtta uued farmakokineetika/farmakodünaamika suhte kontseptsioonid (populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika suhte analüüs), et optimeerida annustamiskeem.

Keeluaja pikkuseks kanadel peab olema 7 päeva ja kalkunitel 13 päeva, et tagada tarbijate ohutus soovitatava annuse korral 10 mg/kg kehamassi kohta 5 järjestikusel päeval.

Kanadele ja/või kalkunitele joogiveega manustatavate enrofloksatsiini sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui ravimiteabesse viiakse sisse soovitatud muudatused (vt III lisa) ja kui müügilubadele kehtestatakse tingimused (vt IV lisa), mis on seotud vajadusega saada uusi andmeid rahvatervisega seotud küsimuste kohta, mis olid ka käesoleva esildismenetluse algatamise põhjuseks.

Nimetatud tingimuste täitmiseks kogutud andmete hindamise peab läbi viima veterinaarravimite komitee, et säilitada käesolevas esildismenetluses saavutatud ühtne Euroopa Liidu põhine lähenemisviis ja arvestades antud veterinaarravimite optimaalse annustamisskeemi väljatöötamise üle-euroopalist tähtsust. Veterinaarravimite komitee otsus kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta vaadatakse üle koos antud tingimuste täitmisega.

## **Veterinaarravimite omaduste kokkuvõtete, pakendi märgistuste ja pakendi infolehtede muutmise alused**

Võttes arvesse, et:

- olemasolevate andmete alusel otsustas veterinaarravimite komitee, et enrofloksatsiini näidustused *M. gallisepticum*'i, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*'i, *P. multocida* ja *E. coli* põhjustatud infektsioonide ravis kanadel ning *M. gallisepticum*'i, *M. synoviae*, *P. multocida* ja *E. coli* põhjustatud infektsioonide ravis kalkunitel tuleb säilitada;
- veterinaarravimite komitee otsustas, et *Salmonella* põhjustatud infektsioonide ravi näidustus tuleb veterinaarravimite omaduste kokkuvõtetest annustamisskeemi toetavate andmete puudumise tõttu, eriti andmete osas, mis puudutab infektsiooni elimineerimist, välja võtta. Pealegi ütleb Euroopa Liidu seadusandlus riiklike *Salmonella* kontrollimise programmide osas kodulindudel, et mikroobivastaseid ravimeid võib kasutada üksnes erandlikel asjaoludel (Euroopa Komisjoni määrus nr 1177/2006);
- veterinaarravimite komitee leidis olemasolevate andmete alusel, et praegune annustamisskeem ei ole *E. coli* põhjustatud infektsioonide ravis optimaalne ei efektiivsuse ega antud sihtpatogeeni resistentsuse tekke vähendamise osas;
- veterinaarravimite komitee otsustas, et arvesse võtta *E. coli* tundlikkusprofiili muutusi pärast enrofloksatsiini esmakordset kasutuselevõtmist kodulindudel, on vaja kasutusele võtta uued farmakokineetika/farmakodünaamika suhte kontseptsioonid (populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika suhte analüüs), optimeerimaks annustamiskeemi efektiivsuse ja sihtpatogeenide edasise resistentsuse tekke vähendamise osas;
- olemasolevate veterinaarravimi jääkide vähenemise andmete alusel kanadel ja kalkunitel otsustas veterinaarravimite komitee, et keeluaeg pikkusega 7 päeva kanade lihale ja söödavatele kudedele ning 13 päeva kalkunitel lihale ja söödavatele kudedel on ohutu;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et kanadele ja/või kalkunitele joogiveega manustatavate enrofloksatsiini sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on

positiivne, kui ravimiteabesse viiakse sisse soovitatud muudatused ja müügilubadele kehtestatakse teatud tingimused;

soovitas veterinaarravimite komitee muuta kanadele ja/või kalkunitele joogiveega manustatavate enrofloksatsiini sisaldavate veterinaarravimite (vt käesoleva arvamuse I lisa) müügilubasid, mille jaoks III lisas on esitatud veterinaarravimite omaduste kokkuvõtete, pakendi märgistuste ja pakendi infolehtede muudatused.

Müügilubade tingimused on toodud IV lisas.

### **III lisa**

**Veterinaarravimite omaduste kokkuvõtete, pakendi  
märgistuste ja pakendi infolehtede vastavate osade  
muudatused**

## Veterinaarravimi omaduste kokkuvõte

[Lisada kõigile veterinaarravimitele ja kustutada olemasolev tekst:](#)

### 4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Infektsioonide ravi, mille tekitajateks on enrofloksatsiinile tundlikud bakterid:

#### Kanad

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

#### Kalkunid

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

[Lisada kõigile veterinaarravimitele:](#)

### 4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada infektsioonide ennetuseks.

Mitte kasutada juhul, kui ravitavas karjas on teada resistentsus/ristresistentsus (fluoro)kinoloonide suhtes.

.....

[Lisada kõigile veterinaarravimitele:](#)

### 4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

.....

*Mycoplasma spp.* põhjustatud infektsioonide ravi ei pruugi tagada antud mikroorganismi eradikatsiooni.

[Lisada kõigile veterinaarravimitele:](#)

### 4.5 Erihoiatused

#### Erihoiatused kasutamisel loomadel

Et enrofloksatsiin sai esimesena müügiloo kasutamiseks kodulindudel, siis on *E. coli* tundlikkus fluorokinoloonide suhtes laialdaselt vähenenud ja tekkinud on enrofloksatsiini suhtes resistentsed mikroorganismid. Euroopa Liidus on samuti teatatud resistentsetest *Mycoplasma synoviae* tüvedest.

[Lisada kõigile veterinaarravimitele ja kustutada olemasolev tekst:](#)

### 4.9 Annustamine ja manustamisviis

#### Kanad ja kalkunid

10 mg enrofloksatsiini kg kehmassi kohta 3–5 järjestikusel päeval.

Ravi kestus on tavaliselt 3–5 järjestikust päeva; segainfektsioonide või krooniliste progresseeruvate haigusvormide korral on soovitatav ravi 5 järjestikusel päeval. Kui 2–3-päevase raviga ei saavutata kliinilist paranemist, siis tuleb mikroobide tundlikkuse testimise tulemuste alusel kaaluda alternatiivset mikroobivastast ravi.

[Muuta vajadusel:](#)

### 4.11 Keeluajad

Kanad:

Lihale ja söödavatele kudedele: 7 päeva.

Kalkunid:

Lihale ja söödavatele kudedele: 13 päeva.

Ei ole lubatud kasutada munevatele lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada munevate lindude asenduslindudel 14 päeva jooksul enne munemisperioodi algust.

[Lisada kõigile veterinaarravimitele ja kustutada olemasolev tekst:](#)

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

**Farmakoterapeutiline rühm:** kinolooni ja kinoksaliini rühma antibakteriaalsed ained, fluorokinoloonid.

**ATCvet kood:** QJ01MA90.

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Antibakteriaalne toimespekter

Enrofloksatsiin toimib paljudesse gramnegatiivsetesse bakteritesse, grampositiivsetesse bakteritesse ja *Mycoplasma* spp. bakteritesse.

*In vitro* tundlikkus on tõestatud (i) gramnegatiivsete bakterite tüvede suhtes, nagu *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* ja *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum*, ning (ii) *Mycoplasma gallisepticum*'i ja *Mycoplasma synoviae* tüvede suhtes (vt lõik 4.5).

Resistentsuse tüübid ja mehhanismid.

Resistentsus fluorokinoloonide suhtes tekib viie mehhanismi vahendusel: (i) punktmutatsioonid geenides, mis kodeerivad DNA güraasi ja/või topoisomeraas IV, mis toob kaasa muutused vastavas ensüümis, (ii) ravimi permeaabluse muutus gramnegatiivsetel bakteritel, (iii) ravimi bakterist väljatransportimise mehhanismid, (iv) plasmidi vahendatud resistentsus ja (v) güraasi kaitsvad valgud. Kõik need mehhanismid vähendavad bakterite tundlikkust fluorokinoloonide suhtes. Ristresistentsus teiste fluorokinoloonide klassi kuuluvate mikroobivastaste ainetega on sage.

## Pakendi märgistus:

[Muuta vajadusel:](#)

<b>8. KEELUAJAD</b>
---------------------

Kanad:

Lihale ja söödavatele kudedele: 7 päeva.

Kalkunid:

Lihale ja söödavatele kudedele: 13 päeva.

Ei ole lubatud kasutada munevatele lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada munevate lindude asenduslindudel 14 päeva jooksul enne munemisperioodi algust.



## Pakendi infoleht:

[Lisada kõigile veterinaarravimitele ja kustutada olemasolev tekst:](#)

### 4. NÄIDUSTUSED

Infektsioonide ravi, mille tekitajateks on enrofloksatsiinile tundlikud bakterid:

#### Kanad

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

#### Kalkunid

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

[Lisada kõigile veterinaarravimitele:](#)

### 5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada infektsioonide ennetuseks.

Mitte kasutada juhul, kui ravitavas karjas on teada resistentsus/ristresistentsus (fluoro)kinoloonide suhtes.

.....

[Lisada kõigile veterinaarravimitele ja kustutada olemasolev tekst:](#)

### 8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISTEE JA –MEETOD

#### Kanad ja kalkunid

10 mg enrofloksatsiini kg kehamassi kohta 3–5 järjestikusel päeval.

Ravi kestus on tavaliselt 3–5 järjestikust päeva; segainfektsioonide või krooniliste progresseeruvate haigusvormide korral on soovitatav ravi 5 järjestikusel päeval. Kui 2–3-päevase raviga ei saavutata kliinilist paranemist, siis tuleb mikroobide tundlikkuse testimise tulemuste alusel kaaluda alternatiivset mikroobivastast ravi.

[Muuta vajadusel:](#)

### 10. KEELUAJAD

Kanad:

Lihale ja söödavatele kudedele: 7 päeva.

Kalkunid:

**Liha ja söödavad koed:** 13 päeva.

Ei ole lubatud kasutada munevatele lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada munevate lindude asenduslindudel 14 päeva jooksul enne munemisperioodi algust.

[Lisada kõigile veterinaarravimitele:](#)

### 12. ERIHOIATUSED

Et enrofloksatsiin sai esimesena müügiloa kasutamiseks kodulindudel, siis on *E. coli* tundlikkus fluorokinoloonide suhtes laialdaselt vähenenud ja on tekkinud enrofloksatsiini suhtes resistentsed mikroorganismid. Euroopa Liidus on samuti teatatud resistentsetest *Mycoplasma synoviae* tüvedest.

.....

## IV lisa

### Müügilubade tingimused

Kõik müügiloo hoidjad (vt I lisa) peavad täitma järgmisi tingimusi.

- Võttes arvesse *E. coli* tundlikkusprofiili vähenemist, mida on täheldatud Euroopa Liidu jälgimisprogrammides pärast enrofloksatsiini esmakordset kasutuselevõtmist kodulindudel, tuleb välja töötada uutel uuringutel põhinev annustamisskeem, mis võtab arvesse *E. coli* praegust tundlikkust ja uusi farmakokineetika/farmakodünaamika suhte kontseptsioone, mille eesmärgiks on vähendada sihtpatogeenide edasist resistentsuse teket.

Selle küsimuse osas võib kalkuneid pidada vähemoluliseks liigiks.

- Müügiloo hoidjad peavad samuti esitama teadusliku(d) põhjenduse(d) antud uue annustamisskeemi efektiivsuse kohta veterinaarravimi omaduste kokkuvõttesse allesjäänud sihtpatogeenide suhtes.
- Annustamisskeemi muutmisel kanadel ja/või kalkunitel tuleb kehtivate juhendite kohaselt kindlaks määrata adekvaatsed keeluajad, samuti tuleb esitada ajakohastatud keskkonnariski hindamine ning üle vaadata kõik võimalikud riskid kasutaja ja sihtliigi ohutusele. Kui keeluaja pikkus kalkunitele määratakse kindlaks veterinaarravimi jääkide vähenemise uuringutest kanadel saadud andmete ülekandmise teel, siis tuleb lisada täiendav ohutustegur, et võtta arvesse varasemate veterinaarravimi jääkide vähenemise uuringutes leitud fakti, et enrofloksatsiini jääkide vähenemine kalkunitel on aeglasem kui kanadel.
- Hingamisteede haiguse ravi osas kanadel ja kalkunitel tuleb esitada antud veterinaarravimite uus üldise kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang.

Ülalkirjeldatud andmed tuleb esitada veterinaarravimite komiteele hindamiseks mitte hiljem kui 3 aastat pärast Euroopa Komisjoni otsust käesoleva esildismenetluse kohta.