

## I priedas

**Veterinarių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, pareiškėjų ir rinkodaros leidimo turėtojų valstybėse narėse sąrašas**

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Austrija	Bayer Austrija GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Austrija	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Austrija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai, veisliniai broileriai, pakaitinės vištaitės), kalakutai
Austrija	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Austrija	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgija	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nyderlandai	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Belgija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Ispanija	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Belgija	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Vokietija	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Bulgarija	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvoday Bulgarija	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai
Bulgarija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Bulgarija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Bulgarija	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Ispanija	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Bulgarija	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgarija	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Bulgarija	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgarija	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Bulgarija	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Vokietija	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Bulgarija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Bulgarija	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Nyderlandai	Интерфлокс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Naudojimo būdas	Gyvūnų rūšis
Kipras	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Vokietija	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai ir veislinės vištos) ir kalakutai
Kipras	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Vokietija	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai, veisliniai naminiai paukščiai, kalakutai
Kipras	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir triušiai
Kipras	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Čekija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Čekija	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Čekija	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai, neatrajojantys veršeliai ir kiaulės
Čekija	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Čekija	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai, neatrajojantys veršeliai ir kiaulės

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Čekija	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Slovakija	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	kiaulės, veršeliai, vištos (broileriai), kalakutai
Čekija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Čekija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai
Čekija	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakia	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai, kalakutai
Čekija	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Ispanija	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Čekija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Čekija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Danija	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Vokietija	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Danija	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Vokietija	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai, ne dedekliai
Estija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Estija	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Ispanija	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Estija	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Lenkija	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	galvijai (veršeliai), kiaulės, vištos (broileriai), katės, šunys
Estija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estija	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai
Prancūzija	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Prancūzija	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, kalakutai ir triušiai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Prancūzija	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Ispanija	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Prancūzija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Prancūzija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Prancūzija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Prancūzija	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Prancūzija	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, veisliniai broileriai) ir kalakutai
Prancūzija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai



<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Prancūzija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, veisliniai broileriai) ir triušiai
Vokietija	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Vokietija	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vokietija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vokietija	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Vokietija	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vokietija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vokietija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai, veisliniai broileriai, vištaitės), triušiai
Vokietija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nyderlandai	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaras leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Vokietija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	Enro-K 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vokietija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vokietija	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Vokietija	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vokietija	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Vokietija	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Graikija	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Vokietija	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai
Graikija	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Vokietija	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai
Graikija	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Prancūzija	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Graikija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai
Graikija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai
Graikija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai
Graikija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai
Graikija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir kalakutai
Graikija	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Ispanija	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Vengrija	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Vengrija	Baytril 10% belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Vengrija	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Lenkija	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	kiaulės, galvijai (veršeliai), broileriai, šunys, katės
Vengrija	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Vengrija	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vengrija	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Ispanija	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos
Vengrija	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Vengrija	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos, kiaulės ir kalakutai
Vengrija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vengrija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Floxacin 100 mg/ml koncentratum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vengrija	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Vengrija	Ganadexil Enrofloxacina belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaras leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Vengrija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	Kariflox 10% belsóleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vengrija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vengrija	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Vengrija	Neoflox 10% belsóleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai
Vengrija	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Vengrija	Novicen Flox belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos
Vengrija	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Vengrija	Quinoex 10 belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vengrija	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Vengrija	QUINOFLOX 100 mg/ml belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Vengrija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Spectron 100 mg/ml belsóleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Vengrija	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Ispanija	Syvaquinol 10% belsóleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Airija	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Airija	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai, veisliniai broileriais, pakaitinės vištaitės), kalakutai
Airija	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Ispanija	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Airija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Italija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Airija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Airija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nyderlandai	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Vokietija	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Airija	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Belgija	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Italija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italija	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, kalakutai, perlinės vištos, antys, fazanai, putpelės, triušiai
Italija	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Prancūzija	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, triušiai
Italija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, triušiai
Italija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, triušiai



Valstybē narē ES/EEE	Pareiškējas/rinkodaros leidimo turētojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Naudojimo būdas	Gyvūnų rūšis
Italiya	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Italiya	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italiya	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, kalakutai ir triušiai
Latvija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Latvija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Latvija	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Latvija	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Latvija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Latvija	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Ispanija	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Latvija	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Lenkija	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	veršeliai, kiaulės, šunys, katės, vištos (broileriai), balandžiai
Lietuva	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Ispanija	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Lietuva	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Lenkija	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, galvijai, kiaulės, balandžiai, šunys ir katės
Lietuva	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Lenkija	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Lietuva	PPHU "INEX" Partnership, ul. Białostocka 12, 11-500 Giżycko Lenkija	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, kalakutai, balandžiai, galvijai, kiaulės, šunys ir katės
Lietuva	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas paukščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai
Lietuva	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Lietuva	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištos ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Liuksemburgas	Bayer Belgija J.E. Mommaertsiaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Belgija	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Liuksemburgas	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Liuksemburgas	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Ispanija	Ganadexil Enrofloxacino	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Ispanija	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Malta	Aerden L V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgija	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Rumunija	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakija	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Nyderlandai	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nyderlandai	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Nyderlandai	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Nyderlandai	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Nyderlandai	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Nyderlandai	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Nyderlandai	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Vokietija	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Lenkija	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżoniewska 21, 58-260 Bielawa Lenkija	Enrofloksacyna 10% plyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Lenkija	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Lenkija	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	galvijai, kiaulės, šunys, vištos, kalakutai ir balandžiai
Lenkija	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysa 4, 96-100 Skierniewice, Lenkija	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	kiaulės, vištos (broileriai ir vištos dedeklės) ir balandžiai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Lenkija	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Ispanija	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos
Lenkija	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Lenkija	Enrocina 10% Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir balandžiai
Lenkija	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Lenkija	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, kalakutai ir balandžiai
Lenkija	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Lenkija	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos, galvijai, kiaulės, šunys, katės ir balandžiai
Lenkija	Scan Vet Poland Sp. z o.o. Skierszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Lenkija	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai (broileriai); balandžiai, kurie nėra skirti žmonių maistui
Lenkija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Lenkija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Lenkija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Lenkija	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Lenkija	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir triušiai
Lenkija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai
Lenkija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Lenkija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, veisliniai broileriai), triušiai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Lenkija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos
Portugalija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas su geriamuoju vandeniu naudojamam geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, veisliniai broileriai) ir triušiai
Portugalija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai
Portugalija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai
Portugalija	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugalija	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai



<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Portugalija	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos, Farmacêuticos e Cosméticos, SA Av. Infante D. Henrique n°333 H 3° Piso Esc. 41 1800-282 Lisboa Portugalija	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai
Portugalija	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugalija	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Portugalija	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugalija	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos
Portugalija	Calier Portugal, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugalija	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/ 1L	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai)
Portugalija	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugalija	COLMYC-P solução oral 10% para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai
Portugalija	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Ispanija	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Portugalija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai
Rumunija	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Ispanija	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai
Rumunija	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari Rumunija	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Rumunija	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Rumunija	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai ir kiaulės
Rumunija	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Vokietija	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Rumunija	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Ispanija	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Rumunija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Rumunija	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Ispanija	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai
Rumunija	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Vengrija	Enrocín 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Rumunija	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Ispanija	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (vištos)
Rumunija	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Rumunija	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Rumunija	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Ispanija	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Rumunija	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Prancūzija	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai, veislinės vištos, kalakutai, veisliniai kalakutai)
Rumunija	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Rumunija	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai, kiaulės

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Rumunija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai, triušiai
Rumunija	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Lenkija	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai), galvijai (veršeliai), kiaulės
Rumunija	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipești de Padure, Jud. Prahova, Rumunija	Enrofloxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	veršeliai, ėriukai, ožiukai, paršeliai, naminiai paukščiai, šunys, katės
Rumunija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Slovakija	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakija	Enrogal 100 mg/ml peroralny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	kiaulės, veršeliai, ėriukai, ožiukai, naminiai paukščiai (vištos ir kalakutai)
Slovakija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Slovakija	Ceva Animal Health Slovakia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakija	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Slovakija	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Ispanija	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos
Slovakija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Slovakija	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Slovėnija	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovėnija	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Slovėnija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Slovėnija	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaras leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Slovėnija	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Slovėnija	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Slovėnija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Ispanija	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Ispanija	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Ispanija	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Ispanija	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai)
Ispanija	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Ispanija	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai)
Ispanija	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Ispanija	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai)
Ispanija	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Ispanija	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Ispanija	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Ispanija	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Ispanija	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Ispanija	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai)
Ispanija	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Ispanija	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai)
Ispanija	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Ispanija	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai)
Spain	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai)
Ispanija	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Ispanija	Ganadexil enrofloxacinio solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklu nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Ispanija	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Ispanija	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai
Ispanija	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Ispanija	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	broileriai ir triušiai
Ispanija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai
Ispanija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	koncentratas geriamajam tirpalui	peroralinis	vištos ir kalakutai
Ispanija	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	vištos (broileriai pakaitinės vištaitės, veisliniai broileriai) ir triušiai
Ispanija	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Ispanija	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai)



<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Ispanija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Ispanija	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai ir mėsiniai kalakutai), triušiai
Ispanija	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Ispanija	HIPRALONA ENRO- S	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai ir mėsiniai kalakutai), triušiai
Ispanija	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Ispanija	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai)
Ispanija	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Ispanija	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai)
Ispanija	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Ispanija	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai, pakaitinės vištaitės, veisliniai broileriai ir kalakutai)
Ispanija	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Ispanija	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai)
Ispanija	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Ctra de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Ispanija	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	su geriamuoju vandeniu naudojamas geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai)

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Ispanija	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5 <sup>a</sup> 08017 Barcelona Ispanija	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai (broileriai ir veisliniai broileriai)
Švedija	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Vokietija	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	su vandeniu naudojamas tirpalas	peroralinis	naminiai paukščiai
Švedija	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Vokietija	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Jungtinė Karalystė	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Jungtinė Karalystė	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Jungtinė Karalystė	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovėnija	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Jungtinė Karalystė	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai
Jungtinė Karalystė	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Ispanija	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos triušiai

<b>Valstybė narė ES/EEE</b>	<b>Pareiškėjas/rinkodaros leidimo turėtojas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>	<b>Tarptautiniu prekės ženklų nepatentuotas pavadinimas (INN)</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Naudojimo būdas</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>
Jungtinė Karalystė	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Ispanija	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	geriamasis tirpalas	peroralinis	vištos ir kalakutai

## **II priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas iš dalies keisti vaistų aprašus, ženklimą ir informacinius lapelius**

# Visų su geriamuoju vandeniu vištoms ir (arba) kalakutams naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra enrofloksacino (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

## 1. Įžanga

Enrofloksacinas yra fluorochinolonų karboksirūgšties darinių grupei priskiriamas sintetinis chemoterapinis vaistas. Tai plataus spektro antibakterinė medžiaga, veikianti gramneigiamas ir gramteigiamas bakterijas. Jos baktericidinis poveikis pasireiškia bakterijų DNR girazės slopinimu. Enrofloksacinas skirtas tik veterinariniam naudojimui. Fluorochinolonai pripažįstami kaip gydant naminių paukščių kolibaciliozę, septicemiją ir lėtinę kvėpavimo ligą itin svarbios veterinarinės antimikrobinės medžiagos.

Geriamųjų tirpalų forma tiekiamų veterinarinių vaistų sudėtyje yra 50, 100 arba 200 mg enrofloksacino, skirto naudoti su geriamuoju vandeniu. Visi vaistai naudojami po 10 mg enrofloksacino/kg kūno svorio (KS).

Užbaigus Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą (EMA/V/A/067), visi pirminio vaisto *Baytril 10% Oral Solution* ir susijusių pavadinimų informaciniai dokumentai buvo suderinti su Komisijos 2012 m. spalio 8 d. sprendimu<sup>1</sup>.

Pirmiau minėtos 34 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl *Baytril 10% oral solution* ir susijusių pavadinimų metu išaiškėjo, kad kai kurios šių vaistų naudojimo paskirties gyvūnų rūšims – vištoms ir kalakutams – indikacijos prieštarauja atsakingo antimikrobinių veterinarinių vaistų naudojimo principams, todėl tokios indikacijos buvo išbrauktos iš suderintų preparatų informacinių dokumentų. Be to, Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) priėjo prie išvados, kad pateiktų duomenų nepakanka pagal *Escherichia coli* sukeliamų vištų ir (arba) kalakutų infekcijų gydymo indikacijas naudojamų vaistų dozavimo režimui optimizuoti.

Jungtinė Karalystė taip pat atkreipė dėmesį, kad naudojant geriamuosius tirpalus, kurių sudėtyje yra enrofloksacino, valstybėse narėse taikoma skirtingos trukmės išlauka, kuri vištų atveju svyruoja nuo 3 iki 15 parų, o kalakutų atveju – nuo 3 iki 13 parų, todėl 2012 m. spalio 18 d. Jungtinė Karalystė Europos vaistų agentūrai pateikė Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatytą kreipimosi pranešimą dėl visų su geriamuoju vandeniu vištoms ir (arba) kalakutams naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra enrofloksacino. Veterinarinių vaistų komiteto paprašyta apsvarstyti indikacijas, dozavimo režimus bei gydant vištas ir kalakutus taikomas išlaukos trukmes, kad būtų užtikrintas vartotojų saugumas, veiksmingas vištų ir kalakutų gydymas ir sumažinta bakterijų atsparumo enrofloksacinui išsivystymo rizika.

## 2. Aptarimas

### Veiksmingumo klausimai

#### Vištos

##### Mikoplazmos

Mikoplazmų sukeliamų infekcijų gydymo indikacijai pagrįsti pateikta vienuolika informacijos šaltinių, iš kurių du buvo vėlesni, nei 2000 m. Atliekant daugumą tyrimų, buvo naudojamas bandomasis inokuliantas su *M. gallisepticum*. Iš šių tyrimų duomenų matyti, kad 10 mg/kg KS enrofloksacino dozė

<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)

yra veiksminga siekiant sumažinti gyvūnų gaištamumą ir sergamumą ir kad iki 4 savaičių po inokuliacijos pakartotinai išskirta mažiau ligos sukėlėjų izoliatų. Vienas tyrimas taip pat parodė, kad nuolat naudoti vaistą po 10 mg/kg KS geriau, nei pulsiskai naudoti to paties dydžio dozę. Iš naujausios ataskaitos (Reinhardt *et al*, 2005)<sup>2</sup> matyti, kad net naudojant enrofloksaciną po 10 mg/kg KS, ligos sukėlėjas nebuvo išnaikintas, o kai praėjus ne daugiau kaip 3 mėnesiams nuo pirminės inokuliacijos, paukščiams buvo sukeltas stresas, bakterijos *M. gallisepticum* buvo reaktyvuotos.

Paprastai natūraliomis sąlygomis mikoplazmos yra tik viena iš mišrią infekciją sukeliančių bakterijų rūšių, todėl įrodyti pagal šią indikaciją naudojamo vaisto veiksmingumą natūraliomis sąlygomis gali būti sunku. Infekuoti paukščiai gali išlikti užkrato nešiotojais, ir nors antibiotikai gali palengvinti klinikinius požymius ir sumažinti pakitimus, jie nelikviduoja infekcijos. Kontrolės programomis siekiama likviduoti infekciją veisliniame pulke.

Mikoplazmos retai įtraukiamos į priežiūros ar stebėjimo programas, o duomenų, patvirtinančių ES paplitusį mikoplazmų atsparumą enrofloksacinui arba nepakankamą nustatytos jo dozės veiksmingumą gydant mikoplazmozę, sunku surasti. Buvo pateikti du informacijos šaltiniai, iš kurių matyti, kad 1993 m. *M. gallisepticum* izoliatus veikianti mažiausia enrofloksacino slopinamoji koncentracija (MSK) buvo 0,0125–0,1 µg/ml, o *M. synoviae* atveju – 0,0125–0,8 µg/ml, o 1997 m. – atitinkamai 0,025–1 µg/ml ir 0,05–0,5 µg/ml. Remiantis Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (CLSI) nustatytu atsparumo lūžio tašku (≥2 µg/ml) vienoje ataskaitoje nurodyta, kad 2008 m. Nyderlanduose viršutinė *M. synoviae* veikiančios MSK riba dar padidėjo iki 2–4 µg/ml, nustačius 11,7 % atsparumą. Nors metodų negalima tiesiogiai palyginti, yra duomenų, patvirtinančių, kad laikui bėgant bakterijų jautrumas mažėja. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad tyrimų ataskaitose nuosekliai nurodoma, jog naudojant enrofloksaciną po 10 mg/kg KS, šio vaisto koncentracija vištų plaučiuose siekia 0,88 µg/g. Tai reikštų, kad enrofloksacino koncentracija plaučių audinyje yra nepakankama, siekiant veiksmingai kovoti su mikoplazmomis, kurių MSK yra ≥1 µg/ml.

Nors kai kurie klinikiniai tyrimai turi tam tikrų trūkumų, *M. synoviae* ir *M. gallisepticum* sukeliamomis infekcijomis sergančių vištų gydymo indikacijoms pagrįsti pateikta pakankamai duomenų. Šių duomenų nepakanka siekiant galutinai pagrįsti pasiūlytos dozės poveikio minėtų padermių mikoplazmoms veiksmingumą. Nors kai kurie duomenys patvirtina mikoplazmų atsparumo vystymąsi, šie organizmai retai įtraukiami į priežiūros ar stebėjimo programas, o duomenų, patvirtinančių ES paplitusį mikoplazmų atsparumą enrofloksacinui arba nepakankamą nustatytos jo dozės veiksmingumą gydant mikoplazmozę, sunku surasti. Todėl vaistų aprašų 4.5 skyrių reikia papildyti įspėjimu dėl ES nustatyto *M. synoviae* atsparumo, siekiant atkreipti dėmesį į šią riziką. Vaistų aprašų 4.4 skyrių taip pat reikia papildyti dar vienu įspėjimu, kad gydant mikoplazmų sukeltas infekcijas gali nepavykti išnaikinti šių organizmų.

#### *A. paragallinarum*

*A. paragallinarum* sukeltamų infekcijų gydymo indikacijai pagrįsti pateikti du tyrimai (bandomoji infekcija ir natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas). Mažesnės nei 8,3 mg/kg KS dydžio dozės buvo labai veiksmingos, o MSK tyrimas parodė, kad bakterijos *A. paragallinarum* labai jautrios enrofloksacinui. Nors abu tyrimai atlikti prieš maždaug 25 metus, tyrimų duomenų pakanka *A. paragallinarum* sukeltamų infekcijų gydymo pasiūlyta doze indikacijai pagrįsti. Galimi pakaitiniai vaistai – amoksicilinas, eritromicinas, tetraciklinų ir sulfonamidų grupių vaistai, nors Azijoje ir užfiksuota atsparumo aminoglikozidams ir makrolidams, kuris gali būti plazmidžių kilmės, atveju. Todėl būtina turėti antraeilių vaistų.

<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*

Siekiant pagrįsti *P. multocida* sukeliamų infekcijų gydymo, naudojant 50 ppm koncentracijos enrofloksacino tirpalą, indikaciją, pateiktas vienas natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas. Pateikti jautrumo bandymų su ne ES šalyse išskirtais izoliatais duomenys. Jie parodė, kad pastaruosius 10 metų *P. multocida* MSK ir atsparumas laipsniškai didėjo. Minėto ES atlikto tyrimo duomenys atitiko šias išvadas, nors 90 % MSK ( $MSK_{90}$ ) išliko nedidelė – 0,03 µg/ml (nuo 0,008 iki 2 µg/ml; Wallman et al, 2007)<sup>3</sup>. Atsižvelgiant į visus duomenis, *P. multocida* sukeliamomis infekcijomis sergančių vištų ir kalakutų gydymo, vaistą naudojant po 10 mg/kg KS 3–5 dienas, indikacija yra pagrįsta. Galimi pakaitiniai vaistai – amoksicilinas bei tetraciklinų, makrolidų ir sulfonamidų grupių vaistai. Sellyei et al (2009)<sup>4</sup> ataskaitoje nurodyta, kad nors *P. multocida* izoliatai yra jautrūs daugumai plačiai naudojamų antimikrobinų medžiagų, nustatytas itin didelis šių bakterijų atsparumas sulfonamidams, tetraciklinams, pirmos kartos chinolonams ir aminoglikozidams. Be to, *P. multocida* sukelia ūmias, sunkias ir labai užkrečiamas naminių paukščių ligas, todėl būtina turėti šį ligų sukėlėją veikiančių antraeilių vaistų.

### *E. coli*

*E. coli* sukeliamų infekcijų gydymo indikacijai pagrįsti pateikta daug tyrimų ir nuorodų. Visuose, išskyrus keturis, tyrimuose buvo atliekama bandomoji infekcija bakterijomis *E. coli*. Daugiausia tyrimų atlikta 1985–1998 m. ir jie galutinai nepatvirtino, kad naudojant 10 mg/kg dozę pasiekiamas optimalus gydymo veiksmingumas. Nurodyta provokacinės padermės bakterijų MSK buvo 0,06 µg/ml. Jauniems broileriams naudojant iki 35,4 mg/kg dydžio dozes, nustatytas optimalus gaištamumo sumažėjimas ir pakartotinai išskirta mažiau *E. coli* izoliatų. 1997–1998 m. natūraliomis sąlygomis atlikti tyrimai parodė, kad naudojant 50 ppm koncentracijos tirpalą, klinikiniai požymiai palengvėjo, tačiau ligos sukėlėjas nebuvo likviduotas. Kitas natūraliomis sąlygomis ES atliktas tyrimas parodė, kad iki 20,6 mg/kg KS dydžio dozių pakako infekcijos požymiams kontroliuoti, bet likviduoti ligos sukėlėjo nepavyko. Natūraliomis sąlygomis atlikti tyrimai yra daugiau kaip 20 metų senumo ir jų ataskaitose pateikti duomenys yra neišsamūs. Dar vienas tyrimas parodė, kad tris dienas iš eilės naudotos 12,52 mg/kg KS dozės pakako ligos požymiams kontroliuoti, tačiau ligos sukėlėjas nebuvo likviduotas.

Abu 1997 ir 2002 m. atlikti tyrimai parodė, kad paukščiams užsikrėtus mažesnio jautrumo bakterijomis *E. coli* ( $MSK=0,5$  µg/ml), 10 mg/kg enrofloksacino dozės veiksmingumas buvo mažesnis: klinikiniai požymiai buvo ne taip gerai kontroliuojami, o vieno tyrimo metu paukščių gaištamumas siekė maždaug 43 %.

2010 m. tyrimo metu atlikus bandomąją infekciją bakterijomis *E. coli*, nustatyta, kad inokuliacijai naudotos daugeliui vaistų atsparios bakterijos *E. coli* netapo atsparios enrofloksacinui. Tačiau atlikus tyrimą, nustatyta, kad vienas *E. coli* izoliatas perėmė atsparumą iš simbiotinių vištų bakterijų.

Fluorochinolonai pripažįstami kaip gydant naminių paukščių kolibaciliozę, septicemiją ir lėtinę kvėpavimo ligą itin svarbios veterinarinės antimikrobinės medžiagos, kurioms yra vos kelios veiksmingos alternatyvos, todėl šią indikaciją reikėtų palikti. Tačiau pagal pateiktus duomenis neįmanoma nustatyti dozės, kuri būtų optimali gydant *E. coli* infekcija sergančias vištas.

<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

## Kalakutai

Siekiant pagrįsti, kad enrofloksacino farmakokinetika gydant kalakutus labai panaši į šio vaisto farmakokinetines savybes gydant vištas, pateikti trys informacijos šaltiniai. Duomenų nedaug, bet iš jų matyti, kad enrofloksacino koncentracija vištų ir kalakutų plaučiuose ir didžiausia koncentracija (C<sub>max</sub>) jų kraujo plazmoje yra panašios, o tiriant kalakutus nustatytas plotas po kreive (AUC) didesnis.

### Mikoplazmos

Mikoplazmų sukeliomomis infekcijomis sergančių kalakutų gydymo indikacijai pagrįsti pateikti du eksperimentiniai tyrimai ir vienas natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas. Šie tyrimai atlikti prieš ne mažiau kaip 25 metus. Natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo metu sukurtos tikrovėje susiklostančios aplinkybės – atlikta infekcija keliomis bakterijomis (mišri infekcija), įskaitant mikoplazmas. Tyrimai parodė, kad natūraliomis sąlygomis 5 dienas naudotos 10 mg/kg KS dozės pakako klinikiniam požymiams kontroliuoti, bet ji tik sumažino pakartotinai išskirtų izoliatų skaičių; tačiau sunkių bandomųjų infekcijų atveju naudotos 35 ir 66 mg/kg KS dozės sumažino paukščių gaištamumą ir patologinių radinių sunkumą.

Turimų duomenų pakanka mikoplazmų sukeliomomis infekcijomis sergančių kalakutų gydymo indikacijai pagrįsti, atsižvelgiant į tai, kad kalakutai laikomi retesnių rūšių gyvūnais ir jiems galima ekstrapoliuoti vištų tyrimų duomenis.

### *P. multocida*

Siekiant pagrįsti *P. multocida* sukeliomomis infekcijomis sergančių kalakutų gydymo indikaciją, pateikti keturi eksperimentiniai tyrimai, kurių metu naudotos įvairios enrofloksacino dozės. Nuo 1,5 mg/kg KS iki 13,02 mg/kg KS dozėmis naudotu enrofloksacinu sėkmingai kontroliuotas ir paukščių gaištamumas, ir jų sergamumas. Atsižvelgiant į visus duomenis, *P. multocida* sukeliomomis infekcijomis sergančių kalakutų gydymo, vaistą naudojant po 10 mg/kg KS 3–5 dienas, indikacija yra priimtina.

### *E. coli*

*E. coli* sukiamų infekcijų gydymo indikacijai pagrįsti pateikti du eksperimentiniai ir du natūraliomis sąlygomis atlikti tyrimai. Natūraliomis sąlygomis atlikti tyrimai yra seni, o atsižvelgiant į prastos kokybės metodus ir ataskaitose pateiktus neišsamius duomenis, šių tyrimų rezultatų nepakanka dozės dydžiui pagrįsti. Atliekant naujesnį laboratorinį tyrimą (2007 m.), kuriame buvo imituojamos natūralios sąlygos, kalakutam 5 dienas buvo girdoma 10 mg/kg KS enrofloksacino dozė, tačiau pakartotinai išskirtų izoliatų rodiklis nebuvo tiriamas. Šios dozės pakako ligos požymiams kontroliuoti. 2009 m. (naudojant jautrų *E. coli* izoliatą) atliktas eksperimentinis tyrimas parodė, kad 5 dienas naudojant 10 mg/kg KS paros dozę, liga buvo kontroliuojama veiksmingiau ir pakartotinai išskirtų *E. coli* izoliatų skaičius sumažėjo labiau, palyginti su bendra per 20 val. sugirdyta 50 mg/kg KS doze, kai *E. coli* buvo nustatyta trachėjoje praėjus 4 paroms nuo gydymo pradžios.

Nors pateiktų duomenų nepakanka, kad būtų galima neabejotinai pritarti tokiam dozavimo režimui, atsižvelgiant į tai, kad kolibaciliozė yra labai paplitusi kalakutų liga, ir į fluorochinolonų svarbą gydant šią ligą, sutariama, kad šią indikaciją ir dozavimo režimą reikia palikti susijusių vaistų aprašuose.

## **Tikslinių ligų sukėlėjų atsparumas antimikrobinėms medžiagoms**

Europoje įregistruota keletas vištų ir kalakutų kolibaciliozei gydyti skirtų antimikrobinų medžiagų (apramicinas, chlortetracilinas, kolistinas, difloksacinas, doksiciklinas bei sulfadiazino ir trimetoprino derinys), bet dėl plačiai paplitusio patogeninių *E. coli* atsparumo daugeliui vaistų, veterinarijoje pradėta plačiai naudoti enrofloksaciną. Paprastai atsparumas fluorochinolonams atsiranda spontaniškai dėl taškinių mutacijų, kurios lemia aminorūgščių pakeitimus topoizomerazės genuose *gyrA*, *gyrB*, *parC*



arba parE, mažesnę išorinės membranos porinų ekspresiją arba pernelyg stiprią daugiavaisčio reflukso siurblių ekspresiją.

Ppateikti enrofloksacino MSK iš kvėpavimo takų infekcijomis ar septicemija sergančių naminių paukščių organizmų išskirtų tikslinių ligų sukėlėjų atžvilgiu (*E. coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*) duomenys. Iš pateiktų duomenų matyti, kad per pastaruosius 20 metų *E. coli* MSK padidėjo, todėl patvirtintas dozavimo režimas nebegali būti optimalus.

Wallman (2007 m.) tyrime, kuriame taikytas  $\geq 2$  mg/l klinikinio atsparumo lūžio taškas, o atsparumas nustatytas iki 4,6 % 2004–2005 m. išskirtų izoliatų, nurodyta, kad iš vištų ir kalakutų išskirtų *E. coli* atsparumo rodikliai yra nedideli. Tačiau remiantis Europos maisto saugos agentūros (EFSA) ir Europos ligų kontrolės ir prevencijos centro (ECDC) ataskaita<sup>5</sup>, iš vištų išskirtų indikatorių *E. coli* izoliatų atsparumas ciprofloksacinui yra vidutinis arba didelis (47 %). Reikia turėti omeny, kad šis atsparumo rodiklis pagrįstas epidemiologinėmis nepatogeninių padermių bakterijų atsparumo ribinėmis reikšmėmis. De Jong et al<sup>6</sup> (2012) darbe cituojami ES šalyse surinkti EASSA duomenys. 1999–2000 m. klinikinis *E. coli*, kuriomis buvo infekuotos vištos, atsparumas enrofloksacinui siekė 1,9 %, o 2002–2003 m. didėjo iki 5,9 % 2005–2006 m. Šiame darbe teigiama, kad aukštus 2005–2006 m. rodiklius lėmė didelis šių bakterijų atsparumas Ispanijoje (24 %), kuri nebuvo įtraukta į 1999–2000 m. ataskaitas. Šiame darbe klinikinis atsparumas buvo vertinamas pagal CLSI nustatytą ciprofloksacino atsparumo lūžio tašką ( $\geq 4$  mg/l).

Sumažėjęs *E. coli* jautrumas ciprofloksacinui (apskaičiuotas remiantis 0,06 mg/l epidemiologine atsparumo ribine reikšme) 1999–2000 m. siekė 19,3 %, o 2005–2006 m. – 33,5 %.

Pateikti daugiausia Vokietijoje, vykdant 2008<sup>7</sup> ir 2009 m. <sup>8</sup> programas *GermVet* bei 2010 m. programos *Germap* <sup>9</sup> metu išskirtų *E. coli* atsparumo stebėjimo 2004–2009 m. duomenys. Buvo tiriami naminių paukščių kvėpavimo takų infekcijas arba septicemiją sukėlusius bakterijų izoliatai. Taikytas CLSI nustatytas  $\geq 2$  mg/l lūžio taškas. Ištyrus iš viso maždaug 2000 iš broilerių, kalakutų ir dedeklių išskirtų izoliatų, nustatyta, kad bendra MSK svyruoja nuo 0,015 iki  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$ , o atsparumas siekia iki 8,7 %. Daugumoje pateiktų informacijos šaltinių nurodyta MSK<sub>90</sub> siekė 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

Neseniai Italijoje atliktame tyrime (Russo et al) (2012)<sup>10</sup> nustatyta, kad 30,34 % iš 89 iš kalakutų išskirtų paukščiams patogeniškų padermių *E. coli* (APEC) izoliatų yra atsparūs enrofloksacinui, o 40,45 % – vidutiniškai atsparūs šiam vaistui (lūžio taškas – 2  $\mu\text{g/ml}$ ).

Enrofloksacinas siejamas su nuo koncentracijos priklausomu baktericidiniu poveikiu, todėl AUC<sub>0-24h</sub> ir MSK santykis bei C<sub>max</sub> ir MSK santykis vertinami kaip jo veiksmingumo rodikliai. Buvo iškelta prielaida, kad jei AUC<sub>0-24h</sub> ir MSK santykis mažesnis nei 100, o C<sub>max</sub> ir MSK santykis mažesnis nei 8, galima numatyti klinikinius gydymo fluorochinolonais rezultatus.

<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.

Enrofloksaciną naudojant su geriamuoju vandeniu be pertraukų (po 10 mg/kg KS per parą), pastovioji jo koncentracija ( $K_{NB}$ ) kalakutų kraujo plazmoje siekė  $0,33 \pm 0,04 \mu\text{g/ml}$ , o vištų –  $0,56 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ . Atsižvelgiant į su  $K_{NB}$  reikšmėmis susijusius skirtumus tarp pavienių paukščių ir į tai, kad atlikus keletą tyrimų *E. coli* veikiančios enrofloksacino MSK<sub>90</sub> reikšmės siekė 0,5–1  $\mu\text{g/ml}$ , atrodo, kad pasiekti tokią vaisto koncentraciją kraujo plazmoje, kuri visų paukščių atveju būtų didesnė už visus izoliatus veikiančią MSK, nepavyktų.

Pateikta išsami farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių analizė. Ji parodė, kad kai siekiant neutralizuoti ne tokį jautrų *E. coli* izoliatą, kurio MSK yra 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , enrofloksacinas buvo naudojamas kaip viena geriamoji 10 mg/kg KS dozė, AUC ir MSK santykis gydant vištas buvo 28,8, o gydant kalakutus – 32,2. Vertinant 0,84  $\mu\text{g/g}$  enrofloksacino koncentraciją infekcijos vietoje plaučiuose to paties ligos sukėlėjo požūriui,  $C_{\text{max}}$  ir MSK santykis yra gerokai mažesnis už kliniškai numatytą reikšmę (8).

Haritova et al (2011)<sup>11</sup> atliktas tyrimas parodė, kad *E. coli* O78/H12 (MSK – 0,01  $\mu\text{g/ml}$ ) infekuotas vištas gydant arba 10 mg/kg KS, arba 50 mg/kg KS enrofloksacino dozėmis 3 dienas, šių dozių pakako klinikiams požymiams kontroliuoti, bet iki 25 dienos nuo infekcijos, 50 mg/kg KS grupėje vis dar buvo galima pakartotinai išskirti ligos sukėlėjų iš tulžies, o 10 mg/kg KS grupėje – iš plaučių, kepenų, širdies ir blužnies. Atliekant ankstesnį tyrimą, nustatyta minimali šios patogeninės padermės O78/H12 bakterijas veikianti baktericidinė koncentracija (0,06  $\mu\text{g/ml}$ ) ir mutacijų prevencijos koncentracija (4  $\mu\text{g/ml}$ ). Mutacijų selekcijos langas yra platus (0,06–4  $\mu\text{g/ml}$ ) ir tai patvirtina, kad patogeninių padermių bakterijų negalima likviduoti net taikant gydymą didelėmis enrofloksacino dozėmis.

Be mutacijų selekcijos langų, kitos enrofloksacino savybės taip pat skatina atsparių padermių bakterijų selekciją. Pavyzdžiui, maždaug 25–35 % enrofloksacino tam tikru laiko momentu metabolizuojamas į ciprofloksaciną, todėl gyvūno organizme susidaro subterapinė ciprofloksacino koncentracija, o tai gali paskatinti atsparių padermių bakterijų selekciją, taip pat kryžminį jų atsparumą.

Neseniai Russo et al (2012) atliktame tyrime buvo naudojami modernūs metodai enrofloksacino koncentracijai kraujo plazmoje nustatyti po kalakutams pulsiškai taikyto gydymo 10 mg/kg KS su geriamuoju vandeniu sumaišyto enrofloksacino dozėmis. Sveikų paukščių kraujyje nustatyta  $C_{\text{max}}$  siekė maždaug 0,67  $\mu\text{g/ml}$ , o PPEC infekuotų sergančių paukščių – 0,54  $\mu\text{g/ml}$ ; sveikų paukščių AUC<sub>0-24</sub> siekė 7,4, o sergančių – 7,7 mg/h/l. *E. coli* izoliatus veikianti 50 % MSK (MSK<sub>50</sub>) ir 90 % MSK (MSK<sub>90</sub>) buvo atitinkamai 1 ir 32 mg/L, todėl  $C_{\text{max}}$  ir MSK santykio bei AUC ir MSK santykio rodikliai gerokai mažesni už atsparumo fluorochinolams lūžio taškus.

Antimikrobines medžiagas naudojant su geriamuoju vandeniu, dėl į gyvūnų organizmą patenkančio skirtingo vaisto kiekio ir dėl to skirtingos vaisto farmakokinetikos populiacijos individų organizmuose, atsparumo selekcinis spaudimas didėja. Kad būtų galima rekomenduoti dozavimo režimą, reikia iširti populiacijos variantiškumą ir ligos poveikį farmakokinetiniams parametrams. Klinikinis atsakas taip pat priklauso nuo farmakodinaminio variantiškumo (šeimininko atsako, tikslinį ligos sukėlėją veikiančios MSK reikšmių pasiskirstymo populiacijoje). Toutain (2006)<sup>12</sup> teigimu, optimalus antibiotikų dozavimo režimas turėtų būti populiacinis, t. y. taikant tokį dozavimo režimą, turi būti užtikrinama, kad atitinkamas vaisto kiekis patektų į daugumos (90 %) tam tikros populiacijos gyvūnų organizmą ir būtų kuo labiau apribota nepakankamo vaisto poveikio kai kuriems individams galimybė, taip apribojant atsparumo atsiradimo pavojų.

<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.

Be to, neseniai sukurti farmakokinetikos (FK) ir farmakodinamikos (FD) santykio modeliai, pagal kuriuos – taikant mutacijų selekcijos lango hipotezę – galima suplanuoti tokį dozavimo režimą, kuriuo būtų apribotas atsparių organizmų atsiradimas (*Drlica & Zhao, 2007*)<sup>13</sup>.

Todėl siūloma suplanuoti naują dozavimo režimą, kuriame būtų atsižvelgta į *E. coli* jautrumo charakteristikų raidą nuo pirminės enrofloksacino registracijos pagal naminių paukščių indikaciją bei naujus FK ir FD santykio modelius, kurie taikomi siekiant apriboti tikslinių ligų sukėlėjų atsparumo vystymąsi.

### **Su maistu platinamų bakterijų atsparumas antimikrobinėms medžiagoms**

Aktyvusis enrofloksacino metabolitas ciprofloksacinas priskiriamas prie vartojimui medicinoje skirtų itin svarbių antibiotikų.

Pateikta išsami su 2002–2009 m. ES valstybėse narėse iš naminių paukščių išskirtų bakterijų *E. coli*, salmonelių ir kampilobakterijų (žmonių sveikatai svarbių bakterijų) atsparumu susijusių duomenų apžvalga.

#### *E. coli*

Iš duomenų, kurie surinkti vykdant ES stebėjimo programas, matyti, kad *E. coli* atsparumas enrofloksacinui tose ES valstybėse narėse, iš kurių gauti šių bakterijų izoliatai, svyravo nuo 0 iki 47 %. Jautrumas vaistui sumažėjo maždaug 10–50 %. Pagal EFSA suvestinę ataskaitą (2010)<sup>14</sup>, iš broilerių išskirtų indikatorių (simbiotinių) *E. coli* izoliatų atsparumas ciprofloksacinui siekė 29 % (nustatyta pagal epidemiologines atsparumo ribines reikšmes).

Neseniai Italijoje atliktame tyrime (*Russo et al, 2012*) nustatyta, kad 30,34 % iš 89 iš kalakutų išskirtų PPEC izoliatų yra atsparūs enrofloksacinui, o 40,45 % – vidutiniškai atsparūs šiam vaistui (lūžio taškas – 2 µg/ml). Nors PPEC paprastai laikomos nepatogeniškomis žmogui, esama įrodymų, kad kai kurių padermių bakterijos gali kelti zoonozų riziką.

Visuomenės sveikatos požiūriu didžiausią rūpestį dėl *E. coli* kelia naminių paukščių simbiotinių *E. coli* atsparumo geno perdavimo bakterijoms, kurios gali būti patogeniškos žmogui, galimybė. *E. coli* keliamos problemos aplinkybės keičiasi, nes gaunama vis daugiau duomenų apie iš naminių paukščių į perdirbtus mėsos produktus patekusias plataus spektro beta laktamazes (PSBL) gaminančias *E. coli* (CTX-M1) ir didėjantį PSBL CTX-M1 sukeltų infekcijų paplitimą tarp žmonių. Šiuo metu nežinoma, ar enrofloksacino naudojimas susijęs su CTX-M1 selekcija ir aktyviu plitimu, ar ne, bet PSBL *E. coli* taip pat gali būti atsparios fluorochinolonams.

#### Salmonelės

Iš pateiktų duomenų matyti, kad pastaruosius 20 metų įgyvendinama salmonelių kontrolės programa sumažino vidurių šiltinės nesukeliančių salmonelių paplitimą tarp naminių paukščių. Ištyrus išskirtų padermių bakterijas, atsparumo ciprofloksacinui nenustatyta. Remiantis  $\geq 4$  µg/ml lūžio tašku ir  $\geq 0,12$  µg/ml nelaukinio tipo bakterijų MSK, daugelį metų fiksuojamas vis mažesnis (11,3–49,4%) šių bakterijų jautrumas. Pagal EFSA suvestinę ataskaitą (2010 m.) 24 % salmonelių izoliatų, išskirtų iš veislinių vištų, vištų dedeklių ir broilerių pulkų, buvo atsparūs ciprofloksacinui (nustatyta pagal epidemiologines atsparumo ribines reikšmes). Bendroje ECDC, EFSA ir EMA mokslinėje nuomonėje<sup>15</sup> salmonelių atsparumas fluorochinolonams vertinamas kaip svarbus rūpestį dėl visuomenės sveikatos keliantis klausimas, nes ciprofloksacinas yra viena iš antimikrobinė medžiagų, naudojamų gydant

<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>

sunkios formos arba invazines salmonelių sukeliamas žmonių infekcijas. 2012 m. spalio mėn., užbaigus 34 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl *Baytril 10% Oral Solution* (EMA/V/A/067), atsižvelgiant į tai, kad turimų duomenų nepakanka enrofloksacino dozavimo režimui pagrįsti, ypač jei vaistu siekiama likviduoti infekciją, ir į nacionalines salmonelių plitimo tarp naminių paukščių kontrolės programas reglamentuojančius ES teisės aktus, kuriuose teigiama, kad antimikrobines medžiagas galima naudoti tik išskirtinėmis aplinkybėmis (Reglamentą (EB) 1177/2006), salmonelių sukeliamų infekcijų gydymo indikacija buvo išbraukta iš vaistų aprašų. Todėl daroma išvada, kad salmoneles, kaip tikslinius ligų sukėlėjus, taip pat reikia išbraukti iš visų su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų aprašų.

### Kampilobakterijos

Pagal EFSA suvestinę ataskaitą (2010) iš broilerių išskirtų *Campylobacter jejuni* izoliatų atsparumas ciprofloksacinui siekė 47% (nustatyta pagal epidemiologines atsparumo ribines reikšmes), nors skirtingose valstybėse narėse šis rodiklis skiriasi.

*Luangtongkum et al* (2009)<sup>16</sup> parengtoje apžvalgoje nurodyta, kad daugelyje ES valstybių narių taip pat pastebimas nuoseklus kampilobakterijų izoliatų atsparumo fluorochinolonams didėjimas ir kad 17–99 % šiame regione iš žmonių ir gyvūnų išskirtų padermių kampilobakterijos buvo atsparios fluorochinolonams; didžiausias atsparumas užfiksuotas Ispanijoje.

Šioje apžvalgoje teigiama, kad daugelis tyrimų rodo, jog vištų, kurios iš pradžių buvo užsikrėtusios fluorochinolonams jautriomis *C. jejuni*, bet buvo gydomos enrofloksacinu, organizme sparčiai vystėsi fluorochinolonams atsparūs mutantai. Nepaisant pašalinto selekcinio spaudimo, mutantų populiacija toliau gyvuoja, nes kampilobakterijos gali nuosekliai išlaikyti *gyrA* mutacijų sukeltą atsparumą fluorochinolonams ir jis yra stipresnis, nei kitų bakterijų. Plačiai diskutuojama, ar chinolonams atsparių kampilobakterijų infekcija turi nepageidaujamų pasekmių žmonių sveikatai. *Evans et al* (2009)<sup>17</sup> atliktame tyrime prieita prie išvados, kad Jungtinėje Karalystėje fluorochinolonams atspariomis kampilobakterijomis užsikrėtusių žmonių ligos eiga buvo nesunkesnė, nei užsikrėtusių jautriomis kampilobakterijomis, net jei būtų vertinamas antimikrobinių medžiagų vartojimas, tačiau tyrimo autoriai nenurodo, ar tai turėjo kokį nors poveikį konkrečioms pažeidžiamoms pogrupiams.

Viešajame pareiškimе (2007)<sup>18</sup> CVMP apsvairstė fluorochinolonams atsparių su maistu platinamų bakterijų infekcijų poveikį žmonių sveikatai, kurį lemia fluorochinolonų naudojimas maistui skirtų rūšių gyvūnams ES. Rekomendacijos buvo įtrauktos į 2011–2015 m. CVMP strategiją ir aptartos per ankstesnę 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl visų maistui skirtų rūšių gyvūnams skirtų

<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 Moller Nielsen E Moller 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

veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra veikliųjų medžiagų chinolonų ir (arba) fluorochinolonų (EMA/V/A/049)<sup>19</sup>, ir šios kreipimosi procedūros metu.

### **Paskirties rūšių gyvūnų saugumas**

Iš 2009 m. vaisto toleravimo duomenų matyti, kad kartą arba 5 dienas naudojant enrofloksaciną po 300 ir 600 mg/kg KS 21 dienos broilerių viščiukams, paukščiams pasireiškė viduriavimas ir neįprasta elgsena, pvz., nenoras judėti, susilpnėjęs motorinis aktyvumas ir sutrikusi judesių koordinacija. Palpuojant sąnarius ir sąnarių kremzlių paviršius, jokių anomalijų nenustatyta. Atlikus kiekybinį histopatologinį paukščių, kurie buvo gydomi iki 100 mg/kg KS paros dozėmis, vertinimą, jokių esminių apžiūrėtų sąnarių kremzlių pokyčių nenustatyta. Pagal bendrą pakitimų indeksą paukščiams, kurie 5 dienas buvo gydomi  $\geq 50$  mg/kg KS paros dozėmis, nustatyta nuo dozės priklausomų šlaunikaulio galvos, šlaunikaulio krumplio ir blauzdikaulio krumplio anomalijų. Ne mažiau kaip penkis kartus už rekomenduojamą didesnę vaisto dozė buvo saugi

Tiems patiems autoriams atlikus dar vieną tyrimą, nustatyta, kad ilgalaikis (iki 35 dienų trukmės) 21 paros broilerių viščiukams taikytas gydymas terapinėmis enrofloksacino dozėmis artropatijos augantiems viščiukams nesukėlė; kumuliaciniai reiškiniai toksinio poveikio nesukelia.

Šie duomenys suteikia informacijos apie galimas pakeisto dozavimo režimo pasekmes paskirties rūšių gyvūnų saugumui.

### **Išlauka**

Siekiant suteikti išsamią informaciją apie peroraliniu būdu po 10 mg/kg KS per parą 5 dienas iš eilės vištoms ir kalakutams naudotų veterinarinių vaistų su enrofloksacinu likučių pasišalinimą iš valgomų audinių, pateikta ir rinkodaros leidimo turėtojų turima informacija, ir viešai skelbiami duomenys. Su abiejų rūšių paukščiais susijusi turima informacija yra palyginti skirtinga – ir kokybės, ir rezultatų požiūriu.

Daugelis pateiktų tyrimų neatitiko dabartinių gairių, t. y. kai kurie rinkodaros leidimo turėtojai pateikė tik turimų duomenų suvestines, bet nepateikė išsamios informacijos apie naudotus analizės metodus, metodų patikimumą patvirtinančių duomenų, duomenų, kurie patvirtintų analizių stabilumą įvairiose matricose saugojimo laikotarpiu nuo jų paėmimo iki analizės arba tvarkant ėminius. Tokie trūkumai sukelia papildomų neaiškumų, kurių taip pat kyla dėl pateiktų tyrimų rezultatų skirtumų. Tačiau kiti rinkodaros leidimo turėtojai pateikė šiuos duomenis, todėl šių įmonių pateikti tyrimai suteikia daugiau patikimos informacijos, kuria galima pagrįsti išvadą dėl skerdienai taikytinos išlaukos.

Nors pateikti tyrimai yra ne vienodo patikimumo, CVMP pamėgino atlikti bendrą visų pateiktų tyrimų visų duomenų statistinę analizę ir nustatė, kad šio metodo negalima taikyti, nes statistiniai parametrai (apibrėžti pagal *Bartlett*, *Shapiro-Wilk* ir ANOVA (*lack of fit*) kriterijus) buvo reikšmingai nukrypę nuo normos ribos ( $p < 0,01$ ), t. y. duomenų pasiskirstymas buvo nenormalus, o variacija ne homogeniška. Duomenys buvo pernelyg skirtingi, kad juos būtų galima analizuoti tokiu būdu, nes tyrimai buvo nepakankamai panašūs, be to, analizuojant tyrimų rezultatus, nebuvo galimybės atsižvelgti į kai kurių tyrimo modelio aspektų įtaką. Tokie aspektai – tai:

- atliekant tyrimą naudotų paukščių veislė; greitesnis arba lėtesnis jų augimas; skirtinga medžiagų apykaita;
- tyrimams naudotų paukščių dydis ir svoris buvo labai skirtingi ir nebuvo susieti su apskaičiuota kiekvieno tyrimo laukimo laikotarpio išlaukos trukme;

<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)

- vaisto naudojimo būdas; kai kuriuose tyrimuose vaistas buvo sugirdomas (tai padeda tiksliau dozuoti vaistą, tačiau taip pat gali turėti įtakos medžiagos metabolizmo ypatumams, nes taip pasireiškia boliusinės dozės, o ne nuolatinio dozavimo poveikis); kai kuriuose tyrimuose vaistas buvo įmaišomas į geriamąjį vandenį, kaip nurodyta vaistų aprašuose (dėl to rezultatai gali labiau skirtis, nes kai kurie paukščiai išgeria daugiau vandens su vaistu, nei kiti, tačiau tai labiau atitinka tai, kas nutiktų natūraliomis sąlygomis);
- kai kuriais atvejais (bet ne visais) taikyti korekciniai veiksniai, pagrįsti nustatytu analizės metodo tikslumu;
- daugumos šių tyrimų ataskaitos parengtos nesilaikant dabartinių standartų; jose nepateikti neapdoroti duomenys, analizės metodų patikimumą patvirtinantys duomenys ir saugojimo stabilumo duomenys.

Taip pat CVMP apsvarstė galimus reikšmingus preparatų formulės skirtumus, kurie dėl galimų biologinio įsisavinamumo skirtumų galėjo lemti vaistų metabolizmo ir šalinimosi iš audinių skirtumus; tačiau visų susijusių vaistų formulės yra labai panašios, jų sudėtyje yra panašių pagalbinių medžiagų. Visi vaistai yra vandeniniai tirpalai, o jų sudėtyje yra tirpinamosios medžiagos, pvz., kalio hidroksido arba acto rūgšties, ir konservanto, pvz., benzilo alkoholio, ir jie pagaminti taip, kad atitiktų vandens konsistenciją; taigi nėra jokių požymių, kad preparatų formulės skirtumais būtų galima paaiškinti pateiktų tyrimų metu nustatytus skirtumus.

Remiantis skirtingais kiekvieno tyrimo duomenimis apskaičiuota vištoms taikytina išlaukos trukmė svyruoja nuo 4 iki 8 parų, o kalakutams taikytina išlauka – nuo 4 iki 13 parų. Komitetas sutarė, kad reikėtų nustatyti konservatyviausią išlauką, paremtą geriau atliktais ir tinkamiau aprašytais tyrimais, t. y. 7 paros – vištoms ir 13 parų – kalakutams. Bibliografiniai duomenys taip pat pagrindžia ilgesnę išlauką. Šis pasiūlymas užtikrintų su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams naudojamais veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra enrofloksacino, (rekomenduojama 10 mg/kg KS paros doze, 5 dienas iš eilės) gydytų vištų ir kalakutų skerdienos ir subproduktų vartotojų saugumą.

### 3. Naudos ir rizikos įvertinimas

*M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* ir *E. coli* sukeliama infekcijomis sergančių vištų ir *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* ir *E. coli* sukeliama infekcijomis sergančių kalakutų gydymo indikacijoms pagrįsti pateikti tinkami duomenys.

Atsižvelgiant į tai, kad turimų duomenų nepakanka enrofloksacino dozavimo režimui pagrįsti, ypač jei vaistu siekiama likviduoti infekciją, ir į nacionalines salmonelių plitimo tarp naminių paukščių kontrolės programas reglamentuojančius ES teisės aktus, kuriuose teigiama, kad antimikrobines medžiagas galima naudoti tik išskirtinėmis aplinkybėmis (Reglamentą (EB) 1177/2006), salmonelių sukiamų infekcijų gydymo indikaciją reikia išbraukti iš vaistų aprašų.

Nustatyta ir su vištomis, ir su kalakutais siejama rizika, kuri kyla naudojant poveikio tiksliniam ligų sukėlėjams požiūriu nepakankamą vaisto dozę. Nustatyta, kad ir šių bakterijų MSK, ir jų atsparumas didėja ES. Laikomasi nuomonės, kad veiksmingumo ir *E. coli* atsparumo vystymosi apribojimo požiūriu, gydant šio ligų sukėlėjo sukiamas infekcijas taikytinas dabartinis dozavimo režimas nėra tinkamiausias. Todėl siekiant atsižvelgti į *E. coli* jautrumo charakteristikų raidą nuo pirminės enrofloksacino registracijos pagal naminių paukščių indikaciją bei naujus FK ir FD santykio modelius, kad būtų galima optimizuoti dozavimo režimą, reikia atlikti populiacinę PK ir PD santykio analizę.

Siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, kai 5 dienas iš eilės naudojama rekomenduojama 10 mg/kg KS paros dozė, vištoms turi būti nustatyta 7 parų, o kalakutams – 13 parų išlauka.

Bendras su geriamuoju vandeniu vištoms ir (arba) kalakutams naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra enrofloksacino (žr. I priedą), naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu, jeigu bus padaryti rekomenduojami preparatų informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą) ir bus atsižvelgta į būtinybę surinkti papildomų duomenų, kad būtų galima visiškai išspręsti visuomenės sveikatos klausimus, dėl kurių buvo pradėta ši kreipimosi procedūra, vykdant rinkodaros leidimų galiojimo sąlygas (žr. IV priedą).

Vykdant šias sąlygas surinktus duomenis turi įvertinti CVMP, kad būtų užtikrinta, jog laikomasi ES lygmeniu suderinto požiūrio, dėl kurio sutarta šios kreipimosi procedūros metu, ir atsižvelgiant į tai, jog visai ES svarbu, kad būtų nustatytas optimalus šios grupės vaistų dozavimo režimas. CVMP išvada dėl naudos ir rizikos santykio bus persvarstyta atsižvelgiant į šių galiojimo sąlygų nuostatas.

## **Pagrindas iš dalies keisti vaistų aprašus, ženklimą ir informacinius lapelius**

Kadangi

- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad reikia palikti *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* ir *E. coli* sukeliamomis infekcijomis sergančių vištų ir *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* ir *E. coli* sukeliamomis infekcijomis sergančių kalakutų gydymo indikacijas;
- atsižvelgdamas į tai, kad turimų duomenų nepakanka enrofloksacino dozavimo režimui pagrįsti, ypač jei vaistu siekiama likviduoti infekciją, ir į nacionalines salmonelių kontrolės auginant naminius paukščius programas reglamentuojančius ES teisės aktus, kuriuose teigiama, kad antimikrobines medžiagas galima naudoti tik išskirtinėmis aplinkybėmis (Reglamentą (EB) 1177/2006), CVMP laikėsi nuomonės, salmonelių sukiamų infekcijų gydymo indikaciją reikia išbraukti iš vaistų aprašų;
- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad veiksmingumo ir *E. coli* atsparumo vystymosi apribojimo požiūriu, gydant šio ligų sukėlėjo sukiamas infekcijas taikytinas dabartinis dozavimo režimas nėra tinkamiausias;
- CVMP laikėsi nuomonės, jog siekiant atsižvelgti į *E. coli* jautrumo charakteristikų raidą nuo pirminės enrofloksacino registracijos pagal naminių paukščių indikaciją ir naujus FK ir FD santykio modelius, reikia optimizuoti dozavimo režimo veiksmingumą ir apriboti tolesnio tikslinių ligų sukėlėjų atsparumo vystymosi potencialą;
- remdamasis likučių pašalinimo iš vištų ir kalakutų audinių duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad vištų skerdenai ir subproduktams taikoma 7 parų bei kalakutų skerdenai ir subproduktams taikoma 13 parų trukmės išlauka yra saugi;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras su geriamuoju vandeniu vištoms ir (arba) kalakutams naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra enrofloksacino (žr. I priedą), naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu bus iš dalies pakeisti informaciniai dokumentai ir įvykdytos rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos;

CVMP rekomendavo keisti su geriamuoju vandeniu vištoms ir (arba) kalakutams naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra enrofloksacino (žr. nuomonės I priedą), rinkodaros leidimų sąlygas, kad vaistų aprašai, ženklimas ir informaciniai lapeliai būtų iš dalies pakeisti taip, kaip nurodyta III priede.

Rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos aprašomos IV priede.

### **III priedas**

#### **Atitinkamų vaistų aprašų, ženklavimo ir informacinių lapelių skyrių pakeitimai**



## Vaisto aprašas

[Įtraukti į visų vaistų aprašus ir išbraukti esamą tekstą:](#)

### 4.2 Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Toliau nurodytų enrofloksacinui jautrių bakterijų sukeliamų infekcijų gydymas:

#### Vištos

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

#### Kalakutai

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

[Įtraukti į visų vaistų aprašus:](#)

### 4.3 Kontraindikacijos

Negalima naudoti profilaktiškai.

Negalima naudoti, jei pulke, kurio paukščius numatoma gydyti, pasireiškia atsparumas (kryžminis atsparumas) (fluoro)chinolonams.

.....

[Įtraukti į visų vaistų aprašus:](#)

### 4.4 Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

.....

Gydant mikoplazmų sukeliamas infekcijas gali nepavykti išnaikinti šių organizmų.

[Įtraukti į visų vaistų aprašus:](#)

### 4.5 Specialios naudojimo atsargumo priemonės

#### Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Nuo pirminės enrofloksacino registracijos pagal naminių paukščių indikaciją bakterijų *E. coli* jautrumas fluorochinolonams daugelyje šalių sumažėjo ir atsirado šiems vaistams atsparių organizmų. Taip pat ES užregistruota *Mycoplasma synoviae* atsparumo atveju.

[Įtraukti į visų vaistų aprašus ir išbraukti esamą tekstą:](#)

### 4.9 Dozės ir naudojimo būdas

#### Vištos ir kalakutai

10 mg enrofloksacino/kg kūno svorio per parą 3–5 dienas iš eilės.

Gydymas tęsiamas 3–5 dienas iš eilės; 5 dienas iš eilės gydymas tęsiamas esant mišrioms infekcijoms ir sergant lėtinių progresuojančių formų ligomis. Jei per 2–3 tris dienas klinikinė būklė nepagerėja, remiantis jautrumo tyrimais reikia įvertinti galimybę taikyti alternatyvią antimikrobinų medžiagų terapiją.

[Iš dalies pakeisti informaciją, jei taikytina:](#)

### 4.11 Išlauka

Vištos: skerdiena ir subproduktai – 7 paros.

Kalakutai: skerdiena ir subproduktai – 13 parų.

Neregistruota naudoti paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

Negalima naudoti pakaitiniams paukščiams dedekliams likus ne daugiau kaip 14 parų iki kiaušinių dėjimo pradžios.

[Ištraukti į visų vaistų aprašus ir iš dalies pakeisti informaciją, jei taikytina:](#)

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

**Farmakoterapinė grupė** – Chinolonų ir chinoksalinų grupės antibakterinės medžiagos, fluorochinolonai.

**ATCvet kodas:** QJ01MA90.

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Antibakterinio veikimo spektras

Enrofloksacinas veikia daugelį gramneigiamų bakterijų, gramteigiamas bakterijas ir mikoplazmas.

*In vitro* tyrimais nustatytas i) gramneigiamų bakterijų, tokių kaip *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* ir *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* bei ii) *Mycoplasma gallisepticum* ir *Mycoplasma synoviae* jautrumas enrofloksacinui (žr. 4.5 skyrių).

Atsparumo tipai ir mechanizmai

Nustatyti penki atsparumo fluorochinolonams šaltiniai: i) DNR girazę ir (arba) topoizomerazę koduojančių genų taškinės mutacijos, kurios lemia atitinkamo fermento pakitimus; ii) vaistų skvarbos į gramneigiamas bakterijas pakitimai; iii) eflukso mechanizmai; iv) plazmidžių sukeliamas atsparumas ir v) girazę apsaugantys baltymai. Visi mechanizmai lėmė mažesnę bakterijų jautrumą fluorochinolonams. Kryžminis atsparumas fluorochinolonų grupės antimikrobinėms medžiagoms yra dažnas reiškinys.

## Ženklinimas:

[Iš dalies pakeisti informaciją, jei taikytina:](#)

<b>8. IŠLAUKA</b>
-------------------

Vištos: skerdiena ir subproduktai – 7 paros.

Kalakutai: skerdiena ir subproduktai – 13 parų.

Neregistruota naudoti paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

Negalima naudoti pakaitiniams paukščiams dedekliams likus ne daugiau kaip 14 parų iki kiaušinių dėjimo pradžios.

## Informacinis lapelis:

Įtraukti į visų vaistų informacinius lapelius ir išbraukti esamą tekstą:

### 4. INDIKACIJOS

Toliau nurodytų enrofloksacinui jautrių bakterijų sukeltamų infekcijų gydymas:

#### Vištos

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

#### Kalakutai

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

Įtraukti į visų vaistų informacinius lapelius:

### 5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti profilaktiškai.

Negalima naudoti, jei pulke, kurio paukščius numatoma gydyti, pasireiškia atsparumas (kryžminis atsparumas) (fluoro)chinolonams.

.....

Įtraukti į visų vaistų informacinius lapelius ir išbraukti esamą tekstą:

### 8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

#### Vištos ir kalakutai

10 mg enrofloksacino/kg kūno svorio per parą 3–5 dienas iš eilės.

Gydymas tęsiamas 3–5 dienas iš eilės; 5 dienas iš eilės gydymas tęsiamas esant mišrioms infekcijoms ir sergant lėtinių progresuojančių formų ligomis. Jei per 2–3 tris dienas klinikinė būklė nepagerėja, remiantis jautrumo tyrimais reikia įvertinti galimybę taikyti alternatyvią antimikrobinų medžiagų terapiją.

Iš dalies pakeisti informaciją, jei taikytina:

### 10. IŠLAUKA

Vištos: skerdiena ir subproduktai – 7 paros.

Kalakutai: skerdiena ir subproduktai – 13 parų.

Neregistruota naudoti paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

Negalima naudoti pakaitiniams paukščiams dedekliams likus ne daugiau kaip 14 parų iki kiaušinių dėjimo pradžios.

Įtraukti į visų vaistų informacinius lapelius:

### 12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Nuo pirminės enrofloksacino registracijos pagal naminių paukščių indikaciją bakterijų *E. coli* jautrumas fluorochinolonams daugelyje šalių sumažėjo ir atsirado šiems vaistams atsparių organizmų. Taip pat ES užregistruota *Mycoplasma synoviae* atsparumo atveju.

.....

## IV priedas

### Rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos

Visi rinkodaros leidimo turėtojai (žr. I priedą) turi įvykdyti šias sąlygas:

- Atsižvelgiant į *E. coli* jautrumo enrofloksacinui sumažėjimą šio vaisto stebėjimo ES laikotarpiu nuo jo pirminės registracijos pagal naminių paukščių indikaciją, reikia suplanuoti dozavimo režimą, pagrįstą naujais su dabartiniu *E. coli* jautrumu susijusiais tyrimais ir naujais FK ir FD santykio modeliais, kurie taikomi siekiant apriboti tikslinių ligų sukėlėjų atsparumo vystymąsi.

Šiuo klausimu kalakutai pripažįstami kaip retesnių rūšių gyvūnai.

- Rinkodaros leidimo turėtojai turi mokliškai pagrįsti, kad naujasis dozavimo režimas bus veiksmingas gydant kitų vaisto apraše nurodytų tikslinių ligų sukėlėjų sukeltas infekcijas.
- Jeigu vištoms ir (arba) kalakutams taikomas dozavimo režimas keičiasi, remiantis dabartinėmis gairėmis reikia nustatyti atitinkamą išlaukos trukmę; taip pat reikia pateikti peržiūrėtą rizikos aplinkai vertinimą; be to, reikia peržiūrėti galimą poveikį vartotojų ir paskirties rūšių gyvūnų saugumui. Jeigu kalakutams taikytina išlauka ekstrapoliuojama iš su vištomis atliktų likučių tyrimų, reikia įvertinti dar vieną saugumo veiksni, kad būtų atsižvelgta į ankstesnius likučių tyrimus, kurie parodė, kad iš kalakutų audinių enrofloksacinas šalinasi lėčiau, nei iš vištų.
- Reikia pateikti naują vištų ir kalakutų kvėpavimo ligos gydymui skirtų vaistų bendro naudos ir rizikos santykio apibūdinimą.

Pirmiau minėtus duomenis reikia pateikti įvertinti CVMP per 3 metus nuo Komisijos sprendimo dėl šios kreipimosi procedūros paskelbimo.