

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen en aanvragers/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Oostenrijk	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Oostenrijk	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Oostenrijk	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen (vleeskuikens, vleeskuiken- ouderdieren en opfokkippen), kalkoenen
Oostenrijk	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Oostenrijk	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) België	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
België	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en konijnen
België	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Spanje	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
België	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Duitsland	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Bulgarije	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomay Bulgarije	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee
Bulgarije	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	Квинокс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Bulgarije	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Bulgarije	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanje	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Bulgarije	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgarije	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Bulgarije	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgarije	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Bulgarije	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Duitsland	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Bulgarije	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Bulgarije	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Nederland	Интерфлокс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Cyprus	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Duitsland	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Oplossing voor oraal gebruik	Oraal	Kippen (vleeskuikens en legghennen), kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Cyprus	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Duitsland	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	Oplossing voor oraal gebruik	Oraal	Vleeskuikens, opfokpluimvee, kalkoenen
Cyprus	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor oraal gebruik	Oraal	Kippen en konijnen
Cyprus	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor oraal gebruik	Oraal	Kippen en kalkoenen
Tsjechië	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen
Tsjechië	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Tsjechië	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens, niet- herkauwende kalveren en varkens
Tsjechië	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Tsjechië	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens, niet- herkauwende kalveren en varkens
Tsjechië	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Slowakije	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Varkens, kalveren, kippen (vleeskuikens), kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Tsjechië	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Tsjechië	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Tsjechië	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slowakije	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens, kalkoenen
Tsjechië	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanje	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Tsjechië	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Tsjechië	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen
Denemarken	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Duitsland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Denemarken	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Duitsland	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee, niet-eierlegend
Estland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanje	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Estland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Rundvee (kalveren), varkens, kippen (vleeskuikens), katten, honden
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee
Frankrijk	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrijk	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, kalkoenen en konijnen
Frankrijk	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Spanje	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Frankrijk	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	LANFLOX 100 mg/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Frankrijk	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Frankrijk	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Frankrijk	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Frankrijk	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens, opfokkippen en vleeskuiken-ouderdieren) en kalkoenen
Frankrijk	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	SPECTRON 100 mg/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Frankrijk	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	NYOFLOX 100 mg/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens, opfokkippen en vleeskuiken-ouderdieren) en konijnen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Duitsland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Duitsland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Duitsland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Duitsland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Duitsland	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Duitsland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Duitsland	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen (vleeskuikens, vleeskuiken- ouderdieren, jonge hennen), konijnen
Duitsland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Duitsland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	Enro-K 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Duitsland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Duitsland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Duitsland	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Duitsland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Duitsland	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Griekenland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Duitsland	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen
Griekenland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Duitsland	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen
Griekenland	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Frankrijk	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen
Griekenland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen
Griekenland	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Griekenland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Griekenland	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Griekenland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en kalkoenen
Griekenland	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanje	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Hongarije	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Hongarije	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Hongarije	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Varkens, rundvee (kalveren), vleeskuikens, honden, katten
Hongarije	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hongarije	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Hongarije	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanje	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen
Hongarije	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Hongarije	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen, varkens en kalkoenen
Hongarije	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Hongarije	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Hongarije	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Hongarije	Ganadexil Enrofloxacin belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Hongarije	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Hongarije	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Hongarije	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Hongarije	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Hongarije	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Hongarije	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen
Hongarije	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Hongarije	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Hongarije	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Hongarije	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Hongarije	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Spectron 100 mg/ml belsőleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Hongarije	Laboratorios Syva, s.a.u., Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanje	Syvaquinol 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Ierland	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Ierland	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Ierland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen (vleeskuikens, vleeskuiken- ouderdieren en opfokkippen), kalkoenen
Ierland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spanje	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Ierland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Ierland	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Ierland	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Ierland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Ierland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Ierland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Ierland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Duitsland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Ierland	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, België	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Italië	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Italië	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Italië	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Italië	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italië	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, kalkoenen, parelhoenders, eenden, fazanten, kwartels, konijnen
Italië	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Frankrijk	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Italië	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, konijnen
Italië	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, konijnen
Italië	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, konijnen
Italië	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Italië	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italië	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, kalkoenen, konijnen
Letland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Letland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Letland	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Letland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Letland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Letland	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanje	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen
Letland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kalveren, varkens, honden, katten, kippen (vleeskuikens), duiven
Litouwen	CENAVISIA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanje	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Litouwen	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, rundvee, varkens, duiven, honden en katten
Litouwen	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hongarije	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Litouwen	PPHU "INEX" Partnership, ul. Białostocka 12, 11-500 Giżycko Polen	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, kalkoenen, duiven, rundvee, varkens, honden en katten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Litouwen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas paukščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee
Litouwen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Litouwen	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Luxemburg	Bayer Belgium J.E. Mommaertsiaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) België	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Luxemburg	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Luxemburg	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanje	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanje	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Malta	Aerden L.V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Roemenië	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slowakije	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Nederland	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Nederland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Nederland	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Nederland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Nederland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Nederland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Duitsland	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Polen	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżonowska 21, 58-260 Bielawa Polen	Enrofloksacyna 10% płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Polen	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Polen	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Rundvee, varkens, honden, kippen, kalkoenen en duiven

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Polen	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Polen	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Varkens, kippen (vleeskuikens en leghennen) en duiven
Polen	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanje	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen
Polen	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Polen	Enrocine 10% Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en duiven
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Polen	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, kalkoenen en duiven
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, rundvee, varkens, honden, katten en duiven

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Polen	Scan Vet Poland Sp. z o.o. Skiereszowo, ul. Kizskowska 9, 62-200 Gniezno Polen	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen (vleeskuikens); duiven niet bedoeld voor menselijke consumptie
Polen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Polen	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Polen	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Polen	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Polen	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en konijnen
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Floxacin 100 mg/ml konzentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Polen	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens, opfokkippen en vleeskuiken-ouderdieren) en konijnen
Polen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens, opfokkippen en vleeskuiken-ouderdieren) en konijnen
Portugal	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen in het drinkwater	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Portugal	Laboratorios Karizoo S.A. Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen in het drinkwater	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Portugal	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugal	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Portugal	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos, Farmacêuticos e Cosméticos, SA Av. Infante D. Henrique nº333 H 3º Piso Esc. 41 1800-282 Lisboa Portugal	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Portugal	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugal	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen
Portugal	Calier Portugal, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugal	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/ 1L	Orale oplossing	Oraal	Kippen (vleeskuikens)
Portugal	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugal	COLMYC-P solução oral 10% para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens
Portugal	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanje	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Vleeskuikens

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	INVEVA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spanje	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee
Roemenië	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari Roemenië	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Roemenië	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee en varkens
Roemenië	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Duitsland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanje	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	Laboratorios Syva, s.a.u., Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanje	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Roemenië	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Hongarije	Enrocin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	Hipra Laboratorios Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Spanje	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (kippen)
Roemenië	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Roemenië	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Spanje	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Roemenië	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Frankrijk	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens, leghennen, kalkoenen, legkalkoenen)
Roemenië	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Roemenië	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee, varkens
Roemenië	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee, konijnen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Roemenië	Vetoquinol Biowet Sp. Z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens), runderen (kalveren), varkens
Roemenië	Pasteur - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Roemenië	Enrofloxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kalveren, lammeren, geitenlammeren, biggen, pluimvee, honden, katten
Roemenië	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slowakije	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slowakije	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Varkens, kalveren, lammeren, geitenlammeren, pluimvee (kippen en kalkoenen)
Slowakije	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slowakije	Ceva Animal Health Slovakia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slowakije	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slowakije	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanje	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Slowakije	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slowakije	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slovenië	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenië	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slovenië	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slovenië	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slovenië	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Slovenië	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Slovenië	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrijk	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Spanje	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Spanje	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Spanje	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Spanje	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens)
Spanje	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Spanje	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens)
Spanje	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanje	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens)
Spanje	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Spanje	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen en kalkoenen
Spanje	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanje	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Spanje	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Spanje	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens)
Spanje	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanje	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Spanje	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spanje	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens)
Spanje	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	CONFLOX 100 mg/ml solució oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens)
Spanje	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanje	Ganadexil enrofloxacin solució oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Spanje	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanje	K-FLOX 100 mg/ml solució oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Spanje	Universal Farma, S.L., Gran Vía Carlos III, 987a, 08028 Barcelona Spanje	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solució oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Kippen – vleeskuikens en konijnen
Spanje	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solució oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % gew/vol	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Spanje	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentraat voor orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Spanje	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Oraal	Kippen (vleeskuikens, opfokkippen en vleeskuiken- ouderdieren) en konijnen
Spanje	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanje	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens)
Spanje	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanje	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens en mestkalkoenen), konijnen
Spanje	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanje	HIPRALONA ENRO- S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens en mestkalkoenen), konijnen
Spanje	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanje	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens)
Spanje	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Spanje	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Spanje	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Spanje	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens, opfokkippen en vleeskuiken-ouderdieren en kalkoenen)
Spanje	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanje	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens)
Spanje	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Spanje	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing toe te dienen via het drinkwater	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens)
Spanje	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5 ^a 08017 Barcelona Spanje	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Pluimvee (vleeskuikens en vleeskuiken-ouderdieren)
Zweden	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Duitsland	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oplossing voor gebruik in water	Oraal	Pluimvee
Zweden	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Duitsland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Verenigd Koninkrijk	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Verenigd Koninkrijk	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Lidstaat EU/EER	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Product name	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Diersoorten
Verenigd Koninkrijk	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenië	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Verenigd Koninkrijk	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen
Verenigd Koninkrijk	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanje	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen, konijnen
Verenigd Koninkrijk	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanje	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Orale oplossing	Oraal	Kippen en kalkoenen

Bijlage II

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

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van alle diergeneesmiddelen die enrofloxacin bevatten en via het drinkwater worden toegediend aan kippen en/of kalkoenen (zie Bijlage I)

1. Inleiding

Enrofloxacin is een synthetisch chemotherapeutisch middel behorend tot de klasse van de fluorchinolon-carbonzuurderivaten. Het middel heeft een antibacteriële werking tegen een breed spectrum van gramnegatieve en grampositieve bacteriën. De bactericide werking van het middel remt het bacteriële DNA-gyrase. Enrofloxacin is uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Fluorchinolonen worden beschouwd als diergeneeskundig cruciale antimicrobiële middelen bij de behandeling van septicaemia colibacillose en chronische luchtwegaandoeningen bij pluimvee.

Diergeneesmiddelen in de vorm van orale oplossingen bevatten 50 mg, 100 mg of 200 mg enrofloxacin per ml voor gebruik in drinkwater. Alle geneesmiddelen worden toegediend met een dosis van 10 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht.

Ingevolge een verwijzingsprocedure (EMEA/V/A/067) krachtens artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG is de gehele productinformatie van het 'pionierproduct' Baytril 10% orale oplossing en verwante namen geharmoniseerd na een besluit van de Commissie op 8 oktober 2012¹.

Uit bovengenoemde artikel 34-verwijzingsprocedure voor Baytril 10% orale oplossing en verwante namen werd duidelijk dat bepaalde indicaties voor gebruik voor de doelsoorten kippen en kalkoenen niet in overeenkomst waren met de aanbevelingen voor verantwoord gebruik van antimicrobiële diergeneesmiddelen. Als gevolg daarvan werd besloten deze indicaties uit de geharmoniseerde productinformatie te verwijderen. Voorts concludeerde het CVMP dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de optimale dosering voor de behandeling van *Escherichia coli* bij kippen en/of kalkoenen vast te stellen.

Het Verenigd Koninkrijk merkte tevens op dat de wachttijden voor enrofloxacin bevattende orale oplossingen in de lidstaten variëren van 3-15 dagen voor kippen en 3-13 dagen voor kalkoenen. Daarom heeft het Verenigd Koninkrijk op 18 oktober 2012 een verwijzingsverzoek bij het Europees Geneesmiddelenbureau ingediend krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG voor alle diergeneesmiddelen die enrofloxacin bevatten en via het drinkwater worden toegediend aan kippen en/of kalkoenen. Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) werd verzocht de indicaties, doseringsschema's en wachttijden bij kippen en kalkoenen te beoordelen om de veiligheid voor de consument en de werkzaamheid bij kippen en kalkoenen te waarborgen, en het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie tegen enrofloxacin te beperken.

2. Discussie

Werkzaamheid

Kippen

Mycoplasma spp

Ter ondersteuning van de indicatie voor *Mycoplasma spp* werden elf verwijzingen ingediend, waarvan er twee dateerden uit de periode na 2000. De meeste onderzoeken gingen uit van een experimentele inoculatie met *M.gallisepticum*. Daaruit bleek dat toediening van 10 mg/kg lichaamsgewicht

¹http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Baytril_10/vet_referral_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

enrofloxacin toereikend was om de mortaliteit en morbiditeit te verlagen en de herisolatie van pathogeen gedurende 4 weken na inoculatie te verminderen. Uit één onderzoek bleek tevens dat een continue toediening van 10 mg/kg lichaamsgewicht effectiever was dan een gepulseerde toediening van dezelfde dosis. Het meest recente verslag (Reinhardt et al 2005)² liet zien dat het pathogeen ook na een behandeling met 10 mg enrofloxacin per kg lichaamsgewicht, niet was uitgeroeid en dat *M.gallisepticum* bij gestresste vogels 3 maanden na de eerste inoculatie weer actief werd.

Omdat Mycoplasma onder veldomstandigheden doorgaans deel uitmaakt van een gemengde infectie, is het lastiger de praktische werkzaamheid voor deze indicatie aan te tonen. Geïnfecteerde vogels blijven mogelijk drager en hoewel de antibiotica de klinische verschijnselen en laesies kan verlichten, wordt de infectie niet volledig bestreden. Bestrijdingsprogramma's zijn erop gericht om infecties bij opfokvogels uit te bannen.

Er is weinig surveillance en controle op Mycoplasma spp en een wijdverbreide resistentie in de EU of ontoereikende werkzaamheid van de dosering bij de behandeling van mycoplasmosis is lastig vast te stellen. Twee verwijzingen lieten zien dat in 1993 voor enrofloxacin een minimale remmende concentratie (MIC) van 0,0125-0,1 µg/ml nodig was voor *M.gallisepticum*-isolaten en van 0,0125-0,8 µg/ml voor *M.synoviae*, terwijl deze MIC-waarden in 1997 waren opgelopen tot respectievelijk 0,025-1,0 µg/ml en 0,05-0,5 µg/ml. In één rapport werd op basis van een resistentiebreekpunt van ≥ 2 µg/ml van het CLSI (Clinical Laboratory and Standards Institute) aangetoond dat de MIC's van *M.synoviae* in het bovenbereik in 2008 in Nederland nog verder waren gestegen naar 2/4 µg/ml met een resistentie van 11,7%. Hoewel een directe vergelijking tussen deze metingen moeilijk is, zijn er aanwijzingen dat de gevoeligheid in de loop der jaren is verminderd. Bij kippen die een dosis enrofloxacin van 10 mg/kg lichaamsgewicht toegediend kregen, was overigens steeds een concentratie van 0,88 µg/g van het middel in de longen te zien. Dit zou erop kunnen duiden dat de concentraties in het longweefsel te laag bleven voor een effectieve werking tegen Mycoplasma spp met een MIC van ≥ 1 µg/ml.

Hoewel de afzonderlijke klinische onderzoeken bepaalde tekortkomingen vertonen, zijn er voldoende gegevens verstrekt ter ondersteuning van de indicaties voor *M.synoviae* en *M.gallisepticum* bij kippen. De gegevens vormen geen aanleiding om de voorgestelde dosering tegen de genoemde mycoplasma-species te rechtvaardigen. Ze duiden weliswaar op een mogelijke ontwikkeling van resistentie in Mycoplasma. Maar er is weinig surveillance op deze organismen en een wijdverbreide resistentie in de EU of ontoereikende werkzaamheid van de dosering zijn lastig te bewijzen. Desondanks moet op dit risico worden gewezen en daarom dient in rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) een waarschuwing te worden opgenomen dat in de EU resistentie is vastgesteld bij *M.synoviae*. Daarnaast moet in rubriek 4.4 van de SPC's een waarschuwing worden opgenomen dat bij een behandeling van mycoplasma-infecties het organisme mogelijk niet wordt uitgeroeid.

A.paragallinarum

Er zijn twee onderzoeken ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor *A.paragallinarum*, een onderzoek van een experimentele infectie en een veldonderzoek. Doseringen lager dan 8,3 mg/kg lichaamsgewicht bleken zeer effectief en het MIC-onderzoek toonde aan dat *A.paragallinarum* zeer gevoelig is voor enrofloxacin. Hoewel beide onderzoeken al zo'n 25 jaar oud zijn, bieden ze voldoende gegevens om aan te nemen dat de indicatie *A.paragallinarum* met de voorgestelde dosering kan worden behandeld. Er zijn alternatieve behandelingen mogelijk met amoxicilline, erythromycine, tetracyclinen en sulfonamiden, hoewel in Azië door plasmiden overgedragen resistentie is gemeld bij

² 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.

aminoglycosiden en macroliden. De beschikbaarheid van een tweedelijnsbehandeling is derhalve gerechtvaardigd.

P.multocida

Er is één veldonderzoek ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor *P.multocida*, behandeld met een dosissterkte van 50 ppm. Er werden gevoeligheidstests ingediend met isolaten van buiten de EU. Uit deze tests bleek dat de MIC en de resistentie in de afgelopen 10 jaar geleidelijk zijn toegenomen. De enige verwijzing die in de EU werd uitgevoerd, leidde tot dezelfde conclusie, hoewel de MIC₉₀ laag bleef met 0,03 µg/ml, bereik 0,008-2 µg/ml (Wallman et al, 2007)³. Op basis van de verstrekte gegevens is voor de behandeling van *P.multocida* bij kippen en kalkoenen een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 5 dagen gerechtvaardigd. Er zijn alternatieve behandelingen mogelijk met amoxicilline, tetracyclinen, macroliden en sulfonamiden. In het verslag van Sellyei *et al*, 2009⁴ werd gewaarschuwd dat *P.multocida*-isolaten weliswaar gevoelig zijn voor de meest gangbare antimicrobiële middelen, maar dat tevens een opmerkelijke resistentie werd gevonden voor sulfonamiden, tetracyclinen, de eerste generatie chinolonen en aminoglycosiden. Omdat *P.multocida* bovendien een acute, ernstige en zeer besmettelijke aandoening bij pluimvee veroorzaakt, is de beschikbaarheid van een tweedelijnsbehandeling voor dit pathogeen derhalve gerechtvaardigd.

E.coli

Er werd een aanzienlijk aantal onderzoeken en verwijzingen ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor *E.coli*. Op vier onderzoeken na waren ze allemaal gebaseerd op een experimentele infectie met *E.coli*. De onderzoeken dateerden merendeels uit de periode van 1985 tot 1998 en leverden geen overtuigend bewijs voor een optimale werkzaamheid met een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht. Indien vermeld was de MIC van de provocatiestam 0,06 µg/ml. Bij jonge vleeskuikens resulteerden doseringen tot 35,4 mg/kg in een optimale verlaging van het sterftecijfer en lagere herisolatie van *E.coli*. Veldonderzoeken uit 1997-1998 toonden aan dat op basis van een dosis van 50 ppm de klinische verschijnselen konden worden verminderd, maar het pathogeen niet werd uitgerooid. Ook in een ander veldonderzoek dat werd uitgevoerd in de EU, bleken doseringen van 20,6 mg/kg lichaamsgewicht in staat om de verschijnselen te verminderen maar niet voldoende om het pathogeen uit te roeien. De veldonderzoeken waren meer dan 20 jaar oud en beperkt in hun rapportage. Uit een ander onderzoek bleek dat wanneer een dosering van 12,52 mg/kg lichaamsgewicht 3 dagen lang werd toegediend, de verschijnselen onder controle konden worden gehouden, maar het pathogeen niet werd uitgerooid.

Twee onderzoeken uit 1997 en 2002 toonden aan dat bij een infectie met *E.coli* met een verminderde gevoeligheid (MIC=0,5 µg/ml), de werkzaamheid van 10 mg/kg enrofloxacin bij de vogels afnam. De klinische verschijnselen konden minder goed onder controle worden gehouden en in één onderzoek lag het sterftecijfer op circa 43%.

Bij een experimentele infectie met *E.coli* in een onderzoek uit 2010 werd geen resistentie verworven van een vooraf geënte multiresistente *E.coli*. Uit hetzelfde onderzoek verwierf één *E.coli*-isolaat wel resistentie uit de commensale flora van de kippen.

Fluorchinolonen worden beschouwd als diergeneeskundig cruciale antimicrobiële middelen bij de behandeling van septicaemia colibacillose en chronische luchtwegaandoeningen bij pluimvee. Omdat er slechts een paar werkzame alternatieven zijn, blijft deze indicatie van kracht. Op basis van de

³ Quantitative resistance level (MIC) of bacterial pathogens (*Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus aureus*) isolated from chickens and turkeys: National resistance monitoring by the BVL 2004/2005

⁴ 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

verstrekke gegevens is het echter niet mogelijk een optimale dosering te bepalen voor de behandeling van *E.coli*-infecties bij kippen.

Kalkoenen

Er zijn drie verwijzingen ingediend waaruit blijkt dat de farmacokinetiek van enrofloxacin bij kalkoenen sterk lijkt op die van kippen. Uit de beperkte hoeveelheid gegevens wordt duidelijk dat de long- en maximale plasmaconcentraties (C_{max}) vergelijkbaar zijn, maar dat de AUC bij kalkoenen groter is.

Mycoplasma spp

Er zijn twee experimentele onderzoeken ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor *Mycoplasma spp* bij kalkoenen. Beide onderzoeken zijn meer dan 25 jaar geleden uitgevoerd. In het veldonderzoek werd een voorkomende situatie, een gemengde infectie met *Mycoplasma spp*, gerepliceerd. De onderzoeken toonden aan dat een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen de klinische verschijnselen in de praktijk onder controle hield en bij herhaald isoleren alleen lagere waarden opleverde. Bij ernstige experimentele infecties waren doseringen van 35 en 66 mg/kg lichaamsgewicht echter toereikend om het sterftecijfer en de ernst van de pathologische bevindingen terug te dringen.

De gegevens ter ondersteuning van de indicatie voor *Mycoplasma spp* bij kalkoenen kunnen als toereikend worden beschouwd, omdat het om een kleinere diersoort gaat en extrapolatie mogelijk is op basis van de gegevens bij kippen.

P.multocida

Er werden vier experimentele onderzoeken op basis van uiteenlopende doseringen ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor *P.multocida* bij kalkoenen. De mortaliteit en morbiditeit bleef onder controle met doseringen die uiteenliepen van 1,5 mg/kg lichaamsgewicht tot 13,02 mg/kg lichaamsgewicht. Op basis van de verstrekke gegevens is voor de behandeling van *P.multocida* bij kalkoenen een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 5 dagen aanvaardbaar.

E.coli

Er werden twee experimentele onderzoeken en twee veldonderzoeken ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor *E.coli*. Het ging om oude veldonderzoeken met methodes en rapportages die dermate pover waren dat de resultaten niet als ondersteunend voor de dosering kunnen worden beschouwd. In het meer recente laboratoriumonderzoek uit 2007 werden veldomstandigheden nagebootst waarbij de kalkoenen gedurende 5 dagen een dosis enrofloxacin van 10 mg/kg lichaamsgewicht kregen toegediend. De hernieuwde isolatie werd verder niet onderzocht. Deze dosering was voldoende om de ziekteverschijnselen onder controle te houden. In het experimentele onderzoek uit 2009 (op basis van een gevoelig *E.coli*-isolaat) bleek dat bij aanwezigheid van *E.coli* in de luchtpijp een dagelijkse dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen, 4 dagen na het begin van de behandeling effectiever werkte bij het onder controle houden van de ziekteverschijnselen en het verlagen van de herisolatie van *E.coli* dan de toediening van de totale dosis (50 mg/kg lg) over een periode van 20 uur.

Op zich zijn de verstrekke gegevens niet toereikend om het doseringsschema blijvend te ondersteunen. Maar gezien het feit dat colibacillose een aandoening is die zeer vaak voorkomt bij kalkoenen en gelet op het belang van fluorchinolonen bij de behandeling ervan, is besloten om de indicatie en het doseringsschema in de SPC's van de betreffende middelen te handhaven.

Antimicrobiële resistentie in doelpathogenen

In Europa zijn verschillende antimicrobiële middelen toegelaten voor de behandeling van colibacillose bij kippen en kalkoenen (apramycine, chloortetracycline, colistine, difloxacin, doxycycline en sulfadiazine + trimethoprim). Maar door de wijdverbreide multidrug-resistentie van pathogene *E.coli* wordt enrofloxacin op steeds grotere schaal toegepast. De resistentie voor fluorchinolonen treedt vaak spontaan op als gevolg van puntmutaties die leiden tot verandering van aminozuren in de topoisomerase subunits *gyrA*, *gyrB*, *parC* en *parE*, een verminderde expressie van buitenmembraaneiwitten of overmatige expressie van multidrug-effluxpomp.

Er werden MIC-gegevens verstrekt voor enrofloxacin tegen doelpathogenen (*E.coli*, *P.multocida*, *M.gallisepticum*, *M.synoviae*) die geïsoleerd waren uit luchtweginfecties en septicaemie bij pluimvee. Uit de overgelegde gegevens blijkt dat de MIC's van *E.coli* de afgelopen 20 jaar zijn toegenomen waardoor de goedgekeurde doseringsschema's mogelijk niet meer voor een optimale behandeling zorgen.

Het onderzoek van Wallman 2007 noemt de resistentiepercentages voor *E.coli* bij kippen en kalkoenen laag. Daarbij werd uitgegaan van een klinisch breekpunt van ≥ 2 mg/l en bij de isolaten uit 2004-2005 een resistentie gezien van 4,6%. Volgens het EFSA/ECDC-rapport (2012)⁵ wordt de resistentie voor ciprofloxacin in indicator-*E.coli*-isolaten van kippen bij een percentage van 47% echter beschreven als matig tot hoog, hoewel het resistentiepercentage in dit rapport gebaseerd is op epidemiologische grenswaarden voor niet-pathogene stammen. In een verhandeling van de Jong et al⁶, 2012, worden gegevens aangehaald van de EASSA die in de EU-lidstaten zijn verzameld. De klinische resistentie van *E.coli* tegen ciprofloxacin bij kippen was in 1999-2000 1,9% en steeg tussen 2002-3 en 2005-6 naar 5,9%. In de verhandeling staat dat de hoge waarden voor 2005-6 het gevolg waren van de hoge mate van resistentie in Spanje (24%), dat in 1999-2000 niet in het onderzoek was betrokken. De klinische resistentie wordt in deze verhandeling beoordeeld ten opzichte van breekpunt ≥ 4 mg/l voor ciprofloxacin van het CLSI. De percentages voor een verminderde gevoeligheid van *E.coli* voor ciprofloxacin (op basis van de epidemiologische grenswaarde van 0,06 mg/l) waren 19,3% in 1999-2000 en 33,5% in 2005-2006.

Er werden gegevens verstrekt over de gevoeligheid van *E.coli*-isolaten, hoofdzakelijk afkomstig uit Duitsland, waar over de periode 2004-2009 in het kader van GermVet 2008⁷ en 2009⁸ en Germap 2010⁹ een resistentie-monitoring werd uitgevoerd. De isolaten werden genomen van luchtweginfecties en septicaemie bij pluimvee. Er werd gebruikgemaakt van het CLSI-breekpunt van ≥ 2 mg/l. In het onderzoek naar totaal ruim 2000 isolaten van vleeskuikens, kalkoenen en leghennen werd een geheel MIC-bereik van 0,015- ≥ 32 µg/ml gemeten en een resistentie van 8,7%. In de meeste verwijzingen werd een MIC₉₀ van 0,5 µg/ml vastgesteld.

⁵ 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

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

⁷ 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

⁸ 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

⁹ 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

In een recent Italiaans onderzoek van Russo *et al.* (2012)¹⁰ werd 30,34% van de 89 APEC (avian pathogenic *E.coli*)-isolaten van kalkoenen als resistent tegen enrofloxacin beoordeeld en 40,45% als intermediair resistent op basis van een breekpunt van 2 µg/ml.

Enrofloxacin wordt geassocieerd met een concentratieafhankelijke bactericide werking zodat de verhoudingen AUC_{0-24h}/MIC en C_{max}/MIC als indicatoren van de werkzaamheid worden beschouwd. Aangenomen wordt dat AUC_{0-24h}/MIC- en C_{max}/MIC-verhoudingen van respectievelijk >100 en >8 een voorspellende waarde hebben voor de klinische uitkomst voor fluorochinolonen.

Bij een continue toediening via het drinkwater (op basis van een dagelijkse dosis van 10 mg/kg lg), werden voor enrofloxacin steady-state-plasmaconcentraties (C_{ss}) gemeten van 0,33 ± 0,04 µg/ml bij kalkoenen en 0,56 ± 0,13 µg/ml bij kippen. Gezien de interindividuele verschillen bij C_{ss}-waarden en het feit dat in verschillende onderzoeken MIC₉₀-waarden van 0,5-1 µg/ml bij *E.coli*-gevoeligheid voor enrofloxacin werden geciteerd, is het onwaarschijnlijk dat op basis van alle isolaten bij alle individuele dieren een plasmaconcentratie is gevonden die hoger is dan de MIC.

Er werd een uitgebreide farmacokinetische/farmacodynamische analyse verstrekt. Hieruit bleek dat de toediening van enrofloxacin met een afzonderlijke orale dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht bij een minder gevoelig *E.coli*-isolaat met een MIC van 0,5 µg/ml, resulteerde in een AUC/MIC van 28,8 bij kippen en een AUC/MIC van 32,2 bij kalkoenen. Wanneer bij hetzelfde pathogeen wordt uitgegaan van een enrofloxacinconcentratie van 0,84 µg/g op de plaats van infectie in de longen, ligt de C_{max}/MIC ver beneden de klinisch voorspellende waarde van 8.

In een onderzoek van Haritova *et al* (2011)¹¹ werd een *E.coli* O78/H12-infectie bij kippen (MIC 0,01 µg/ml) gedurende 3 dagen behandeld met doseringen van 10 mg/kg lg en 50 mg/kg lg enrofloxacin. De klinische verschijnselen bleven met beide doseringen onder controle. Maar ook bleek dat het pathogeen in de 50 mg/kg lg-groep 25 dagen na de infectie nog steeds uit de milt kon worden geïsoleerd, terwijl de kiem in de 10 mg/kg lg-groep opnieuw kon worden geïsoleerd uit zowel longen, lever, hart als milt. In een eerder onderzoek werd een minimale bactericide concentratie (MBC) van 0,06 µg/ml en mutatie preventie concentratie (MPC) van 4 µg/ml vastgesteld voor deze pathogene O78/H12-stam. Het brede mutantselectievenster van 0,06 en 4 µg/ml kan als verklaring worden gezien voor het feit dat de pathogene stam zelfs na behandeling met een hoge dosis enrofloxacin niet kon worden uitgeroeid.

Naast dit mutantselectievenster heeft enrofloxacin nog andere eigenschappen die bevorderlijk zijn voor een verdere selectie van resistente stammen. In ongeveer 25-35% van de gevallen wordt enrofloxacin na toediening op enig moment gemetaboliseerd tot ciprofloxacin. Als gevolg hiervan ontstaan subtherapeutische concentraties van ciprofloxacin, die ruimte bieden aan de selectie van resistente stammen en kruisresistentie.

In een recent onderzoek van Russo *et al* (2012) werden moderne technieken gebruikt voor het meten van plasmaconcentraties bij kalkoenen die een gepulseerde dosis enrofloxacin van 10 mg/kg lg toegediend hadden gekregen. Gezonde vogels hadden een C_{max} van circa 0,67 µg/ml, terwijl deze waarde voor met APEC geïnfecteerde vogels 0,54 µg/ml was. De AUC₀₋₂₄ was 7,4 mg/h/l bij gezonde vogels en 7,7 mg/h/l bij zieke vogels. De MIC₅₀- en MIC₉₀-waarden van *E.coli*-isolaten waren respectievelijk 1 en 32 mg/l, waardoor de C_{max}/MIC- en AUC/MIC-parameters flink onder het breekpunt voor fluorochinolonen lagen.

¹⁰ 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.

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

De methode van antimicrobiële toediening via het drinkwater vergroot de selectiedruk op resistentie door de variabiliteit van de inname en derhalve van de farmacokinetiek onder de populatie. Voor de aanbeveling van een doseringsschema was verder onderzoek nodig naar de variabiliteit van de populatie en de invloed van ziekte op de farmacokinetische parameters. Het klinisch effect wordt ook beïnvloed door de farmacodynamische variabiliteit (respons van de gastheer, spreiding van MIC-waarden voor het doelpathogeen onder de populatie). Toutain, 2006¹², stelt dat het optimale doseringsschema voor antibiotica een 'populatiedoseringsschema' is. Zo'n schema kan een waarborg bieden dat het merendeel (90%) van de dieren in een bepaalde populatie op de juiste manier wordt blootgesteld en dat zoveel mogelijk wordt voorkomen dat individuele dieren te weinig aan het geneesmiddel worden blootgesteld. Op deze wijze wordt het risico op het ontstaan van resistentie verkleind.

Daarnaast zijn er nieuwe farmacokinetische/farmacodynamische concepten die gebruikmaken van de hypothese van het mutantselectievenster om een doseringsschema te ontwikkelen dat het ontstaan van resistente organismen kan voorkomen (Drlica & Zhao, 2007)¹³.

Daarom wordt voorgesteld om een nieuw doseringsschema uit te werken waarin rekening wordt gehouden met de wijze waarop het gevoeligheidsprofiel van *E.coli* zich heeft ontwikkeld sinds enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor pluimvee, en met de nieuwe farmacokinetische/farmacodynamische concepten gericht op het beperken van de ontwikkeling van resistentie in doelpathogenen.

Antimicrobiële resistentie in door voedsel overgedragen bacteriën

Het actieve metaboliet van enrofloxacin, ciprofloxacine wordt beschouwd als antibiotica die van cruciaal belang is voor gebruik in de menselijke geneeskunde.

Er is een uitgebreide beoordeling verstrekt van de gegevens omtrent de resistentie in *E.coli*, *Salmonella* sp en *Campylobacter* spp (bacteriën die van belang zijn voor gezondheid van de mens) die in de periode 2002-2009 is gevonden in isolaten van pluimvee in de EU-lidstaten.

E.coli

Uit gegevens afkomstig van EU-surveillanceprogramma's blijkt dat de resistentiepercentages van *E.coli* voor enrofloxacin uiteenliepen van 0-47%, afhankelijk van de EU-lidstaat waar de isolaten vandaan kwamen. De verminderde gevoeligheid varieerde van 10-50%. Volgens het overzichtsverslag van de EFSA uit 2010¹⁴, is het resistentiepercentage (gebaseerd op epidemiologische grenswaarden) voor ciprofloxacine in indicator (commensale) *E.coli*-isolaten van vleeskuikens 29%.

In een recent Italiaans onderzoek van Russo *et al.* (2012) werd 30,34% van de 89 APEC (avian pathogenic *E.coli*)-isolaten van kalkoenen als resistent tegen enrofloxacin beoordeeld en 40,45% als intermediair resistent op basis van een breekpunt van 2 µg/ml. Hoewel APEC doorgaans als niet-pathogeen voor de mens wordt beschouwd, zijn er aanwijzingen dat bepaalde stammen een potentieel zoönotisch risico kunnen vormen.

Vanuit het oogpunt van de volksgezondheid is het belangrijkste aandachtspunt bij *E.coli* de mogelijke overdracht van resistentiegenen van commensale *E.coli* bij pluimvee naar potentieel pathogene bacteriestammen bij de mens. Het probleem van *E.coli* krijgt een nieuwe dimensie door aanwijzingen die duiden op de aanwezigheid van ESBL *E.coli* (CTX-M1) van pluimvee in verwerkte vleesproducten en

¹² 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.

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

¹⁴ 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

de toenemende prevalentie van ESBL CTX-M1-infecties bij mensen. Het verband tussen het gebruik van enrofloxacin en de selectie en uitscheiding van CTX-M1 is nog niet vastgesteld, maar mogelijk is ESBL *E. coli* ook resistent voor fluorochinolonen.

Salmonella spp

Uit de verstrekte gegevens blijkt dat de prevalentie van non-typhi *Salmonella* bij pluimvee is teruggedrongen als gevolg van de bestrijdingsprogramma's voor *Salmonella* die de afgelopen 20 jaar zijn uitgevoerd. In de geïsoleerde stammen werd geen resistentie voor ciprofloxacine vastgesteld. Uitgaande van een breekpunt van ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ en een niet-wildtype MIC van $\geq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ werd jaren achtereenvolgende een verminderde gevoeligheid vastgesteld (11,3-49,4%). Volgens het overzichtsverslag van de EFSA uit 2010 was 24% van de *Salmonella* spp-isolaten van opfokvogels, leghennen en vleeskuikens resistent tegen ciprofloxacine (gebaseerd op epidemiologische grenswaarden). In het gezamenlijk wetenschappelijk advies van ECDC/EFSA/EMA¹⁵ werd de resistentie voor fluorochinolonen in salmonella genoemd als een punt van grote zorg voor de volksgezondheid, omdat ciprofloxacine voorkeur geniet bij de behandeling van ernstige en invasieve *Salmonella*-infecties bij mensen. In oktober 2012 werd de indicatie voor de behandeling van salmonella-infecties, ingevolge een verwijzing krachtens artikel 34 voor Baytril 10% orale oplossing (EMEA/V/A/067), uit de samenvatting van de productkenmerken (SPC) verwijderd. Dit was het gevolg van enerzijds de gebrekkige ondersteuning voor het doseringsschema, met name voor wat betreft de eliminatie van de infectie, en anderzijds de EU-wetgeving inzake de nationale bestrijdingsprogramma's voor de bestrijding van salmonella bij pluimvee, waarin wordt gesteld dat antimicrobiële middelen alleen in uitzonderlijke omstandigheden mogen worden gebruikt (Verordening (EG) nr. 1177/2006). Bijgevolg is besloten dat *Salmonella* als doelpathogeen ook moet worden verwijderd uit de SPC's van de middelen waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

Campylobacter

Volgens het overzichtsverslag van de EFSA uit 2010 is in *Campylobacter jejuni*-isolaten van vleeskuikens een resistentie van 47% tegen ciprofloxacine gemeten (op basis van epidemiologische grenswaarden). Dit percentage geldt echter niet voor alle lidstaten.

Volgens een beoordeling van Luangtongkum et al (2009)¹⁶, is er in *Campylobacter*-isolaten uit verschillende lidstaten een gestage toename vastgesteld van de resistentie tegen fluorochinolonen en bleek in deze regio 17-99% van de *Campylobacter*-stammen die waren geïsoleerd bij mensen en dieren resistent tegen fluorochinolonen, waarbij de hoogste resistentiepercentages werden genoteerd in Spanje.

Volgens de beoordeling tonen meerdere onderzoeken aan dat de snelle groei van fluorochinolone resistente mutanten zich voordoet bij kippen die oorspronkelijk een fluorochinolonegevoelige *C. jejuni*-infectie hadden, maar behandeld werden met enrofloxacin. Vermindering van de selectiedruk tast de mutantpopulatie niet aan omdat de fluorochinolone resistentie in *Campylobacter* wordt gemedieerd door mutaties in *gyrA* en daardoor uiterst veerkrachtig is. Of een chinolone resistente *Campylobacter*-infectie daadwerkelijk negatieve gevolgen heeft voor gezondheid bij de mens is onderwerp van veel discussie. Volgens het in het Verenigd Koninkrijk gehouden onderzoek van Evans et al (2009)¹⁷ hadden mensen die een infectie met de fluorochinolone resistente

¹⁵ 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>

¹⁶ 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

¹⁷ 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.

Campylobacter opliepen, geen last van ernstiger ziekteverschijnselen dan degenen die geïnfecteerd waren met de gevoelige *Campylobacter*, los van het feit of ze behandeld werden met antimicrobiële middelen. Over de gevolgen voor bepaalde kwetsbare subgroepen werd echter niets vermeld.

Het CVMP beoordeelde in een Openbare mededeling uit 2007 wat de gevolgen kunnen zijn voor de gezondheid van de mens door infecties met fluorochinolonresistente, door voedsel overgedragen bacteriën die zijn ontstaan door het gebruik van fluorochinolonen bij voedselproducerende dieren in de EU. De aanbevelingen werden meegenomen in de CVMP-strategie voor 2011-2015 en behandeld in de vorige verwijzing krachtens artikel 35 voor alle diergeneeskundige geneesmiddelen bestemd voor dieren voor voedselproductie die chinolonen en/of fluorochinolonen als werkzame stoffen bevatten (EMA/V/A/049)¹⁸, alsmede in de huidige verwijzing.

Doeldiergeveiligheid

Uit tolerantiegegevens van 2009 blijkt dat bij doses van 300 en 600 mg enrofloxacin /kg lichaamsgewicht, die eenmalig of gedurende 5 dagen werden toegediend aan 21 dagen oude vleeskuikens, verschijnselen te zien waren als diarree en abnormaal gedrag, zoals passiviteit, verminderde motorische activiteit en gestoorde bewegingscoördinatie. Bij onderzoek door palpatie van de gewrichten en het oppervlak van gewrichtskraakbeen werden geen abnormale afwijkingen gevonden. En uit een kwantitatieve histopathologische beoordeling van het onderzochte gewrichtskraakbeen van vogels die behandeld waren met doses tot 100 mg/kg lichaamsgewicht per dag, kwamen geen grote veranderingen naar voren. Onder alle gevonden laesies van femurkop, femurcondylen en tibiacondylen bevonden zich dosisafhankelijke afwijkingen bij vogels die 5 dagen lang ≥ 50 mg/kg lichaamsgewicht per dag hadden gekregen. Een marge van ten minste vijf maal de aanbevolen dosis was veilig.

Uit verder onderzoek van dezelfde auteurs bleek dat de langdurige behandeling (tot 35 dagen) van 21 dagen oude vleeskuikens met een therapeutische dosis enrofloxacin niet leidde tot artropathie bij de groeiende kippen en dat het cumulatieve effect geen toxiciteit veroorzaakte.

Deze gegevens kunnen van belang zijn met het oog op de mogelijke implicaties die een nieuw doseringsschema kan hebben op de doeldiergeveiligheid.

Wachttijden

Er werden zowel beschermde als gepubliceerde gegevens ingediend om een beeld te krijgen van de residu-depletie bij eetbare weefsels van kippen en kalkoenen die 5 dagen achtereen waren behandeld met enrofloxacin bevattende diergeneesmiddelen die oraal waren toegediend met een dagelijkse dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht. De beschikbare gegevens waren voor beide diersoorten nogal wisselend van kwaliteit en resultaat.

Veel van de ingediende onderzoeken voldeden niet aan de huidige richtsnoeren, omdat sommige vergunninghouders slechts een samenvatting gaven van de gegevens die ze in bezit hebben en geen nadere informatie verstrekten over de gebruikte analytische methode(n) en bijbehorende validatiegegevens, noch gegevens boden als bewijs voor de stabiliteit van de analieten in de verschillende matrices bij de opslag tussen monstername en analyse of tijdens de monsterbewerking. Deze nalatigheid geeft voeding aan de eerdere bedenkingen die voortvloeiden uit de variabiliteit in de

¹⁵ 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

¹⁶ 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

¹⁷ 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

¹⁸ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones_containing_medicinal_products/vet_referral_000039.jsp&mid=WCOb01ac05805c5170

resultaten van de ingediende onderzoeken. Maar er waren ook vergunninghouders die wel alle gegevens verstrekten. De informatie uit de onderzoeken van deze bedrijven is derhalve meer betrouwbaar en als zodanig bruikbaar bij de besluitvorming over de duur van de wachttijd voor vlees.

Ondanks dat de ingediende onderzoeken niet even betrouwbaar waren, probeerde het CVMP een 'gepoolde' statistische analyse te maken van alle verstrekte gegevens uit alle ingediende onderzoeken. Deze methode bleek echter niet geschikt omdat bij de statistische parameters (gedefinieerd door Bartlett, Shapiro-Wilk en ANOVA (lack-of-fit) tests) een significante deviatie ten opzichte van het normaal te zien was ($p < 0,01$). Er was dus geen normale spreiding van gegevens, noch enige homogeniteit van variantie. De gegevens waren te variabel voor een goede analyse. Dit kwam enerzijds doordat de onderzoeken onvoldoende gelijkwaardig waren en anderzijds doordat het effect van bepaalde aspecten van de onderzoeksopzet niet kon worden meegewogen bij de interpretatie van de bevindingen. Het betreft de volgende aspecten:

- Gebruikte vogelrassen in het onderzoek; snelgroeiend of traaggroeiend; verschillend metabolisme;
- De vogels die voor de onderzoeken waren gebruikt, varieerden aanzienlijk in grootte en gewicht, waardoor er geen correlatie was met de berekende lengte van de WP uit elk onderzoek;
- De wijze van toediening; in sommige onderzoeken werd gebruikgemaakt van toediening via sondevoeding (waardoor de dosering nauwkeuriger wordt, maar het metabole profiel van de stof (mogelijk) ook anders wordt, omdat het in het feite om bolusdoses gaat en niet om continue doses); andere onderzoeken werkten, overeenkomstig de SPC's, met toediening via het drinkwater (hetgeen kan leiden tot meer wisselende resultaten, omdat bepaalde vogels meer gemediceerd water drinken dan andere, maar anderzijds meer representatief is voor hetgeen 'in de praktijk' kan gebeuren);
- In bepaalde gevallen werden correctiefactoren toegepast op basis van de vastgestelde nauwkeurigheid van de analytische methode, terwijl dit in andere gevallen niet gebeurde;
- In de meeste gevallen voldeden de ingediende onderzoeken niet aan de huidige standaarden en werden ruwe gegevens, validaties van analytische methoden en gegevens over de opslagstabiliteit weggelaten.

Het CVMP keek ook naar de mogelijkheid dat de variabiliteit in metabolisme en depletie veroorzaakt werd door de potentiële verschillen in biologische beschikbaarheid doordat er aanzienlijke verschillen tussen de formuleringen van de geneesmiddelen zouden zijn. De formuleringen van alle betrokken middelen kwamen echter sterk overeen en bevatten vergelijkbare hulpstoffen. Alle geneesmiddelen zijn in water oplosbaar, bevatten een oplosbaarheidsbevorderende agens, zoals kaliumhydroxide of azijnzuur, een conserveermiddel zoals benzylalcohol en worden verdund met water. Er zijn dus geen aanwijzingen dat de vastgestelde variabiliteit bij de ingediende onderzoeken wordt veroorzaakt door verschillen tussen de formuleringen.

Door de variabiliteit van de gegevens wisselt de wachttijd afhankelijk van het onderzoek en moet deze worden geschat op 4 à 8 dagen voor kippen en op 4 à 13 dagen voor kalkoenen. Het CVMP besloot om de meest conservatieve wachttijden uit de beter uitgevoerde en beschreven onderzoeken over te nemen en aldus in te stellen op 7 dagen voor kippen en 13 dagen voor kalkoenen. De langere wachttijden worden ook ondersteund door de bibliografische gegevens. Met dit voorstel zou een waarborg worden verkregen voor de veiligheid van de consumenten van vlees en slachtafval afkomstig van kippen en kalkoenen die zijn behandeld met enrofloxacinebevattende diergeneesmiddelen die met de aanbevolen dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen via het drinkwater zijn toegediend.

3. Baten/risicobeoordeling

Er zijn toereikende gegevens ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarum*, *P.multocida* en *E.coli* bij kippen en *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* en *E.coli* bij kalkoenen.

De indicatie voor de behandeling van salmonella-infecties moet uit de SPC's worden verwijderd met het oog op zowel de gebrekkige ondersteuning voor het doseringsschema, met name voor wat betreft de eliminatie van de infectie, als op de EU-wetgeving inzake de nationale bestrijdingsprogramma's voor de bestrijding van salmonella bij pluimvee, waarin wordt gesteld dat antimicrobiële middelen alleen in uitzonderlijke omstandigheden mogen worden gebruikt (Verordening (EG) nr. 1177/2006).

Er is een risico vastgesteld voor wat betreft te lage doseringen tegen doelpathogenen en dan met name *E.coli* bij zowel kippen als kalkoenen. Gebleken is dat zowel de MIC-waarden als resistentie in EU toenemen. Het huidige doseringsschema voor *E.coli*-infecties wordt niet als optimaal gezien met betrekking tot de werkzaamheid en beperking van de ontwikkeling van resistentie in dit doelpathogeen. Om rekening te houden met de ontwikkeling van de gevoeligheidsprofielen van *E.coli* sinds enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor pluimvee en de nieuwe farmacokinetische/farmacodynamische concepten, is een farmacokinetische/farmacodynamische populatieanalyse nodig om het doseringsschema te optimaliseren.

Om de veiligheid voor de consument te waarborgen moeten de wachttijden voor de aanbevolen dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen worden ingesteld op 7 dagen voor kippen en 13 dagen voor kalkoenen.

De algehele baten-risicoverhouding voor dierengeneesmiddelen die enrofloxacin bevatten en via het drinkwater worden toegediend aan kippen en/of kalkoenen (zie bijlage I) wordt positief geacht, op voorwaarde dat de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd (zie bijlage III) en dat, gelet op de behoefte aan meer gegevens voor een gedegen aanpak van de volksgezondheidskwesties waaruit deze verwijzingsprocedure voortkomt, wordt voldaan aan de voorwaarden betreffende de handelsvergunningen (zie bijlage IV).

Wanneer aan deze voorwaarden is voldaan, zullen, gelet op het belang van de verdere geharmoniseerde EU-aanpak in het kader van deze verwijzingsprocedure en het belang om in Europees verband een optimaal doseringsschema voor dit type geneesmiddelen vast te stellen, de aldus verkregen gegevens worden beoordeeld door het CVMP. De conclusies het CVMP over de baten-risicoverhouding zullen opnieuw worden bekeken overeenkomstig de bepalingen van deze voorwaarden.

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

Overwegende dat:

- het CVMP op grond van de beschikbare gegevens tot de conclusie kwam dat de indicaties voor *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarum*, *P.multocida* en *E.coli* bij kippen en *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* en *E.coli* bij kalkoenen moeten worden gehandhaafd;
- gelet op zowel de gebrekkige ondersteuning voor het doseringsschema, met name voor wat betreft de eliminatie van de infectie, als op de EU-wetgeving inzake de nationale bestrijdingsprogramma's voor de bestrijding van salmonella bij pluimvee, waarin wordt gesteld dat antimicrobiële middelen alleen in uitzonderlijke omstandigheden mogen worden gebruikt (Verordening (EG) nr.

1177/2006), het CVMP tot de conclusie kwam dat indicatie voor de behandeling van salmonella-infecties uit de SPC's moet worden verwijderd;

- het CVMP op grond van de beschikbare gegevens tot de conclusie kwam dat het huidige doseringsschema voor *E.coli*-infecties niet als optimaal kan worden gezien met betrekking tot de werkzaamheid en beperking van de ontwikkeling van resistentie in dit doelpathogeen;
- het CVMP tot de conclusie kwam dat gelet op de ontwikkeling van de gevoeligheidsprofielen van *E.coli* sinds enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor pluimvee en de nieuwe farmacokinetische/farmacodynamische concepten, het doseringsschema moet worden geoptimaliseerd met het oog op de werkzaamheid en de inperking van het potentieel tot verdere ontwikkeling van resistentie in dit doelpathogeen;
- het CVMP op grond van de beschikbare gegevens voor residudepletie bij kippen en kalkoenen tot de conclusie kwam dat wachttijden van 7 dagen voor vlees en slachtafval van kippen en 13 dagen voor vlees en slachtafval van kalkoenen als veilig kunnen worden beschouwd;
- het CVMP tot de conclusie kwam dat de algehele baten/risicoverhouding voor de dierengeneesmiddelen die enrofloxacin bevatten en via het drinkwater worden toegediend aan kippen en/of kalkoenen (zie bijlage I) positief wordt geacht, op voorwaarde dat de productinformatie wordt gewijzigd en wordt voldaan aan de voorwaarden van de handelsvergunningen;

heeft het CVMP de wijziging aanbevolen van de handelsvergunningen voor dierengeneesmiddelen die enrofloxacin bevatten en via het drinkwater worden toegediend aan kippen en/of kalkoenen (zie bijlage I van het advies) en de samenvattingen van de productkenmerken, de etiketteringen en de bijsluiters aan te passen zoals uiteengezet in bijlage III.

De voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen staan vermeld in bijlage IV.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters

Samenvatting van de productkenmerken

Toevoegen aan alle geneesmiddelen en bestaande tekst verwijderen:

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Behandeling van infecties die veroorzaakt worden door de volgende bacteriën die gevoelig zijn voor enrofloxacin:

Kippen

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

Kalkoenen

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

Toevoegen aan alle geneesmiddelen:

4.3 Contra-indicaties

Niet te gebruiken voor profylaxe.

Niet te gebruiken wanneer resistentie/kruisresistentie tegen (fluor)chinolonen bekend is bij de behandelde vogels.

.....

Toevoegen aan alle geneesmiddelen:

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

.....

Bij de behandeling van *Mycoplasma* spp-infecties wordt het organisme mogelijk niet uitgeroeid.

Toevoegen aan alle geneesmiddelen:

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Sinds enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor gebruik bij pluimvee, is de gevoeligheid van *E.coli* voor fluorochinolonen op grote schaal gedaald en zijn er resistente organismen opgedoken. Ook zijn in de EU gevallen gerapporteerd van resistentie bij *Mycoplasma synoviae*.

Toevoegen aan alle geneesmiddelen en bestaande tekst verwijderen:

4.9 Dosering(en) en toedieningsweg

Kippen en kalkoenen

10 mg enrofloxacin/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Behandeling gedurende 3-5 opeenvolgende dagen; gedurende 5 opeenvolgende dagen bij menginfecties en chronische progressieve vormen. Als geen klinische verbetering wordt verkregen binnen 2-3 dagen, moet een alternatieve antimicrobiële behandeling worden overwogen op basis van gevoeligheidstesten.

[Wijzigen waar van toepassing:](#)

4.11 Wachtijd(en)

Kippen: Vlees en slachtafval: 7 dagen.

Kalkoenen: Vlees en slachtafval: 13 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij vogels waarvan de eieren dienen voor menselijke consumptie.

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

[Toevoegen aan alle geneesmiddelen en wijzigen waar van toepassing:](#)

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: chinolon- en quinoxalineantibiotica, fluorchinolonen.

ATCvet-code: QJ01MA90.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Antibacterieel spectrum

Enrofloxacin is actief tegen veel gramnegatieve bacteriën, grampositieve bacteriën en *Mycoplasma* spp.

In-vitrogevoeligheid werd aangetoond bij stammen van (i) gramnegatieve species zoals *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* en *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* en (ii) *Mycoplasma gallisepticum* en *Mycoplasma synoviae*. (Zie rubriek 4.5)

Soorten resistentie en resistentiemechanismen.

Het is vastgesteld dat resistentie tegenover fluorchinolonen ontstaat op vijf manieren, (i) puntmutaties in de genen die coderen voor het DNA gyrase en/of het topo-isomerase IV, wat leidt tot wijziging van het respectieve enzym, (ii) wijzigingen in de permeabiliteit van Gram-negatieve bacteriën voor het geneesmiddel, (iii) efflux mechanismen, (iv) plasmidegedeemedeerde resistentie en (v) gyrasebeschermdende proteïnen. Al deze mechanismen leiden tot een verminderde gevoeligheid van de bacterie ten opzichte van fluorchinolonen. Kruisresistentie binnen de fluorchinolonenklasse van antimicrobiële middelen is courant.

Etikettering:

[Wijzigen waar van toepassing:](#)

8. WACHTTIJD

Kippen: Vlees en slachtafval: 7 dagen.

Kalkoenen: Vlees en slachtafval: 13 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij vogels waarvan de eieren dienen voor menselijke consumptie.

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

Bijsluiter:

[Toevoegen aan alle geneesmiddelen en bestaande tekst verwijderen:](#)

4. INDICATIE(S)

Behandeling van infecties die veroorzaakt worden door de volgende bacteriën die gevoelig zijn voor enrofloxacin:

Kippen

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

Kalkoenen

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

[Toevoegen aan alle geneesmiddelen:](#)

5. CONTRA-INDICATIES

Niet te gebruiken voor profylaxe.

Niet te gebruiken wanneer resistentie/kruisresistentie tegen (fluor)chinolonen bekend is bij de behandelde vogels.

.....

[Toevoegen aan alle geneesmiddelen en bestaande tekst verwijderen:](#)

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

Kippen en kalkoenen

10 mg enrofloxacin/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Behandeling gedurende 3-5 opeenvolgende dagen; gedurende 5 opeenvolgende dagen bij menginfecties en chronische progressieve vormen. Als geen klinische verbetering wordt verkregen binnen 2-3 dagen, moet een alternatieve antimicrobiële behandeling worden overwogen op basis van gevoeligheidstesten.

[Wijzigen waar van toepassing:](#)

10. WACHTTIJD

Kippen: Vlees en slachtafval: 7 dagen.

Kalkoenen: Vlees en slachtafval: 13 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij vogels waarvan de eieren dienen voor menselijke consumptie.

Niet toedienen aan opfokvogels binnen 14 dagen voor het begin van de leg.

[Toevoegen aan alle geneesmiddelen:](#)

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Sinds enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor gebruik bij pluimvee, is de gevoeligheid van *E.coli* voor fluorchinolonen op grote schaal gedaald en zijn er resistente organismen opgedoken. Ook zijn in de EU gevallen gerapporteerd van resistentie bij *Mycoplasma synoviae*.

.....

Bijlage IV

Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Aan de volgende voorwaarden moet door de houder van de handelsvergunning worden voldaan (zie bijlage I):

- Rekening houdend met de verminderde gevoeligheid van *E.coli* die bij surveillance in de EU is waargenomen vanaf het moment dat enrofloxacin voor het eerst werd goedgekeurd voor pluimveesoorten, moet een doseringsschema worden uitgewerkt op basis van nieuwe onderzoeken die uitgaan van de huidige gevoeligheid van *E.coli*, en nieuwe farmacokinetische/farmacodynamische concepten waarmee de ontwikkeling van resistentie bij de doelpathogenen kan worden ingeperkt.

Kalkoenen worden in dit verband beschouwd als een kleinere diersoort.

- Tevens moeten de vergunninghouders een wetenschappelijk onderbouwing overleggen omtrent de werkzaamheid van het nieuwe doseringsschema bij de behandeling van de overige doelpathogenen in de SPC.
- Voor gevallen waarin het doseringsschema voor kippen en/of kalkoenen wordt gewijzigd, moeten adequate wachttijden worden vastgesteld op basis van huidige richtsnoeren; tevens moet een herziene milieurisicobeoordeling worden geleverd; daarnaast moeten mogelijke effecten op de veiligheid van de gebruiker en doeldiersoorten worden beoordeeld. Als de wachttijd voor kalkoenen wordt afgeleid van residuonderzoeken bij kippen, moet een extra veiligheidsfactor worden toegevoegd om rekening te houden met bewijs uit eerdere onderzoeken waarin is aangetoond dat de depletie van enrofloxacin bij kalkoenen langzamer verloopt dan bij kippen.
- Er moet een nieuwe algehele baten-risicoverhouding worden overlegd voor geneesmiddelen voor de behandeling van luchtwegaandoeningen bij kippen en kalkoenen.

De bovengenoemde gegevens moeten uiterlijk 3 jaar na de beslissing van de Commissie inzake deze verwijzingsprocedure aan het CVMP worden overgelegd.