

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsformer, de veterinärmedicinska läkemedlens styrkor, djurart, administreringsvägar, sökanden/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Österrike	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Austria	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Österrike	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, slaktkycklingföräldrar, ersättningskycklingar) kalkoner
Österrike	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Austria	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Belgien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kaniner
Belgien	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Belgien	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Bulgarien	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomay Bulgarien	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Bulgarien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	Квинокс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Bulgarien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Bulgarien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Bulgarien	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgarien	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Bulgarien	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgarien	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Bulgarien	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Bulgarien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Bulgarien	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Nederländerna	Интерфлорк орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Cypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Lösning för oral användning	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar och -föräldrar), kalkoner
Cypern	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	Lösning för oral användning	Oral	Slaktkycklingar, fjäderfå för uppfödning, kalkoner
Cypern	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för oral användning	Oral	Kycklingar och kaniner
Cypern	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för oral användning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tjeckien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner
Tjeckien	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Tjeckien	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar, icke idisslande kalvar och svin

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Tjeckien	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Tjeckien	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar, icke idisslande kalvar och svin
Tjeckien	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Slovakien	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Svin, kalvar, kycklingar (slaktkycklingar), kalkoner
Tjeckien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tjeckien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tjeckien	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakien	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar, kalkoner
Tjeckien	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Tjeckien	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Tjeckien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner
Danmark	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Danmark	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä, icke äggläggande
Estland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkyckling
Estland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Nötkreatur (kalvar), svin, kycklingar (slaktkycklingar), katter, hundar
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Frankrike	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Frankrike	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kalkoner och kaniner
Frankrike	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Spanien	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Frankrike	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Frankrike	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Frankrike	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Frankrike	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Frankrike	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, ersättningskycklingar, slaktkycklingföräldrar) och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Frankrike	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Frankrike	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, ersättningskycklin gar, slaktkycklingföräld rar) och kaniner
Tyskland	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Tyskland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, slaktkycklingföräld rar, unghöns), kanin

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Tyskland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Enro-K 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Tyskland	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Tyskland	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Tyskland	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Grekland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner
Grekland	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Grekland	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Frankrike	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner
Grekland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner
Grekland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner
Grekland	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Grekland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Grekland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kalkoner
Grekland	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanien	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Ungern	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Ungern	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Ungern	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Svin, nötkreatur (kalvar), slaktkycklingar, hundar, katter
Ungern	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungern	Enrocín 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Ungern	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar
Ungern	VMD Állatgyógyászati Kft. Közraktár u. 22/b. 1093 Budapest Ungern	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar, svin och kalkoner
Ungern	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Ungern	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Ungern	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Ungern	Ganadexil Enrofloxacin belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Ungern	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Ungern	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Ungern	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Ungern	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Ungern	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Ungern	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar
Ungern	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungern	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Ungern	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungern	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Ungern	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml belsöleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Ungern	Laboratorios Syva, s.a.u., Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Syvaquinol 10% belsöleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Irland	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Irland	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, slaktkycklingföräld rar, ersättningskycklin gar) kalkoner
Irland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Irland	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederländerna	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Irland	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Belgien	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Italien	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Italien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Italien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Italien	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italien	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kalkoner, pärlhöns, ankor, fasan, vaktlar, kaniner
Italien	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Frankrike	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Italien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kaniner
Italien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kaniner
Italien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kaniner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Italien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Italien	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italien	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kalkoner, kaniner
Lettland	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Lettland	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Lettland	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Lettland	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Lettland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Lettland	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Lettland	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kalvar, svin, hundar, katter, kycklingar (slaktkycklingar), duvor
Litauen	CENAVISIA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Litauen	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, nötkreatur, svin, duvor, hundar och katter
Litauen	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungern	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Litauen	PPHU "INEX" Partnership, ul. Białostocka 12, 11-500 Giżycko Polen	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kalkoner, duvor, nötkreatur, svin, hundar och katter
Litauen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas paukščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä
Litauen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Litauen	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Luxemburg	Bayer Belgium J.E. Mommaertsiaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Belgien	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Luxemburg	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Luxemburg	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Malta	Aerden L.V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgien	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Rumänien	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakien	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Nederländerna	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederländerna	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Nederländerna	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Nederländerna	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Nederländerna	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Nederländerna	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Nederländerna	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
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	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Polen	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Polen	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oral lösning	Oral	Nötkreatur, svin, hundar, kycklingar, kalkoner och duvor
Polen	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Polen	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för användning i dricksvatten	Oral	Svin, kycklingar (slaktkycklingar och värphöns) och duvor
Polen	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Polen	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Polen	Enrocín 10% Oral, enrofloxacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och duvor
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Polen	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloxacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kalkoner och duvor
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, nötkreatur, svin, hundar, katter och duvor
Polen	Scan Vet Poland Sp. z o.o. Skierszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Polen	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner (slaktkycklingar); duvor ej avsedda för humankonsumtion
Polen	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Polen	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Polen	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Polen	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Polen	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kaniner
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Polen	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Polen	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, ersättningskycklingar, slaktkycklingföräldrar), kaniner
Polen	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, ersättningskycklingar, slaktkycklingföräldrar) och kaniner
Portugal	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering i dricksvatten	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Portugal	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering i dricksvatten	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Portugal	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugal	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Portugal	Prodivet-Zn, Nutrição e Comércio de Produtos Químicos, Farmacêuticos e Cosméticos, SA Av. Infante D. Henrique nº333 H 3º Piso Esc. 41 1800-282 Lisboa Portugal	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Portugal	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugal	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar
Portugal	Calier Portugal, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugal	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/ 1L	Oral lösning.	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar)
Portugal	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugal	COLMYC-P solução oral 10% para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Portugal	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Slaktkycklingar
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Rumänien	INVEVA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä
Rumänien	S.C. Romvac Company S.A. Şos. Centurii, nr. 7, Voluntari Rumänien	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Rumänien	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Rumänien	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Oral lösning	Oral	Fjäderfä och svin
Rumänien	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Rumänien	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Rumänien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Rumänien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Spanien	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä
Rumänien	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungern	Enrocín 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Rumänien	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Spanien	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (kycklingar)
Rumänien	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Rumänien	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Rumänien	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Rumänien	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Frankrike	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar, avelshöns, kalkoner, avelskalkoner)
Rumänien	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Rumänien	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä, svin
Rumänien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä, kaniner
Rumänien	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polen	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar), nötkreatur (kalvar), svin
Rumänien	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipeștii de Pădure, Jud. Prahova, Rumänien	Enrofloxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kalvar, lamm, killingar, smågrisar, fjäderfä, hundar, katter
Rumänien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Slovakien	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakien	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för användning i dricksvatten	Oral	Svin, kalvar, lamm, killingar, fjäderfä (kycklingar och kalkoner)
Slovakien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Slovakien	Ceva Animal Health Slovakia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakien	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Slovakien	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar
Slovakien	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Slovakien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Slovenien	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenien	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Slovenien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Slovenien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Slovenien	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Slovenien	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Slovenien	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Frankrike	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Spanien	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Spanien	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Spanien	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Spanien	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar)
Spanien	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Spanien	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar)
Spanien	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spanien	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Spanien	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Spanien	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar och kalkoner
Spanien	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spanien	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Spanien	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Spanien	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar)
Spanien	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar)
Spanien	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spanien	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar)
Spanien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar)
Spanien	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spanien	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Spanien	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spanien	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Spanien	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spanien	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Kycklingar - slaktkycklingar och kaniner
Spanien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Spanien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Koncentrat för oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Spanien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i dricksvatten.	Oral	Kycklingar (slaktkycklingar, ersättningskycklingar, slaktkycklingföräldrar) och kaniner
Spanien	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spanien	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Spanien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spanien	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar och gödkalkoner), kaniner
Spanien	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spanien	HIPRALONA ENRO-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar och gödkalkoner), kaniner
Spanien	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spanien	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar)
Spanien	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Spanien	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar)
Spanien	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Spanien	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar, ersättningskycklingar, slaktkycklingföräldrar och kalkoner)
Spanien	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spanien	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar)
Spanien	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Spanien	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning för administrering via dricksvatten	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Spanien	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5 ^a 08017 Barcelona Spanien	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Fjäderfä (slaktkycklingar och slaktkycklingföräldrar)
Sverige	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Tyskland	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Lösning för användning i vatten	Oral	Fjäderfä
Sverige	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Tyskland	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Storbritannien	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Storbritannien	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Storbritannien	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenien	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Storbritannien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner
Storbritannien	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spanien	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar, kaniner

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrering sväg	Djurart
Storbritannien	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spanien	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral lösning	Oral	Kycklingar och kalkoner

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresuméer, märkning och bipacksedlar

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller enrofloxacin för administrering via dricksvattnet till kycklingar och/eller kalkoner (se bilaga I)

1. Inledning

Enrofloxacin är ett syntetiskt kemoterapeutiskt medel från klassen fluorokinolon-karboxylsyra-derivat. Det har antibakteriell effekt mot ett brett spektrum av gramnegativa och grampositiva bakterier. Genom dess baktericida verkan hämmas bakteriens DNA-gyras. Enrofloxacin är endast avsett för veterinärmedicinsk användning. Fluorokinoloner är kända för att vara kritiskt viktiga veterinärmedicinska antimikrobiella medel vid behandling av septikemi av kolibacillos och kronisk respiratorisk sjukdom hos fjäderfä.

Veterinärmedicinska läkemedel i form av orala lösningar innehåller 50 mg, 100 mg eller 200 mg enrofloxacin per ml för användning i dricksvatten. Alla läkemedel administreras vid dosen 10 mg enrofloxacin per kg kroppsvikt.

Efter ett skiljedomsförfarande (EMA/V/A/067) enligt artikel 34 i direktiv 2001/83/EG harmoniserades den fullständiga produktinformationen till föregångarprodukten "Baytril 10 procent oral lösning" och dess associerade namn genom kommissionens beslut av den 8 oktober 2012¹.

Under ovanstående skiljedomsförfarande enligt artikel 34 för Baytril 10 procent oral lösning och dess associerade namn blev det tydligt att vissa av indikationerna för användning hos målarterna kycklingar och kalkoner inte överensstämde med principerna för ansvarsfull användning av antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel, varför dessa indikationer avlägsnades från den harmoniserade produktinformationen. Dessutom fann CVMP att uppgifterna inte är tillräckliga för att optimera doseringsschemat för behandling av *Escherichia coli* hos kycklingar och/eller kalkoner.

Storbritannien noterade även att karenstiderna för orala lösningar innehållande enrofloxacin varierar mellan medlemsstaterna från 3-15 dagar för kycklingar och 3-13 dagar för kalkoner. Den 18 oktober 2012 lämnade Storbritannien därför in en anmälan till Europeiska läkemedelsmyndigheten om hänskjutning enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller enrofloxacin för administrering via dricksvattnet till kycklingar och/eller kalkoner. Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ombads beakta indikationer, doseringsscheman och karenstider för kycklingar och kalkoner för att garantera konsumentens säkerhet och en effektiv behandling av kycklingar och kalkoner, liksom minska risken för utveckling av antimikrobiell resistens mot enrofloxacin.

2. Diskussion

Effektfrågor

Kycklingar

Mycoplasma spp

Elva referenser lämnades in, av vilka två var daterade efter år 2000, till stöd för indikationen för *Mycoplasma* spp. Vid de flesta studierna användes en experimentell inokulation med *M.gallisepticum*. De visar att 10 mg/kg kroppsvikt av enrofloxacin var effektivt när det gällde att minska mortaliteten och morbiditeten och att återisolering av patogen minskade i upp till 4 veckor efter inokulationen. En

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

studie visade också att kontinuerlig administrering av läkemedlet vid 10 mg/kg kroppsvikt var bättre än pulsvis administrering av samma dosering. Den senaste rapporten (Reinhardt et al 2005)² visade att inte ens behandling med enrofloxacin vid 10 mg/kg kroppsvikt utrotade patogenen, och att *M.gallisepticum* återaktiverades när fåglar stressades i upp till 3 månader efter den ursprungliga inokulationen.

Under fältförhållanden ingår *Mycoplasma* vanligtvis i en blandinfektion, och det kan därför vara svårt att påvisa effekt i fält för denna indikation. Efter att de väl infekterats kan fåglar fortätta vara bärare, och även om antibiotika kan lindra kliniska tecken och lesioner så eliminerar de inte infektioner. Kontrollprogram sätts in för att eliminera infektioner från avelsbestånd.

Mycoplasma spp ingår sällan i övervaknings- eller kontrollsystem och det är inte lätt att hitta bevis för en utbredd resistens inom EU eller bristande effekt av dosen vid behandling av mykoplasmos. Två referenser tillhandahölls som visade att minsta hämmande koncentration (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) av enrofloxacin mot *M.gallisepticum*-isolat år 1993 var 0,0125-0,1 µg/ml och för *M.synoviae* 0,0125-0,8 µg/ml, och att MIC för *M.gallisepticum*-isolat år 1997 var 0,025-1,0 µg/ml och för *M.synoviae* 0,05-0,5 µg/ml. Baserat på resistensbrytpunkten på ≥ 2 µg/ml fastställd av Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) visar en rapport att det övre intervallet av MIC-värdena för *M.synoviae* ökade ytterligare till 2/4 µg/ml år 2008 i Nederländerna med en noterad resistens på 11,7 procent. Även om det inte går att jämföra metoderna direkt finns det belägg för att sänkt känslighet utvecklas med tiden. Det bör noteras att halterna av enrofloxacin i kycklingarnas lungor genomgående har rapporterats som 0,88 µg/g efter att kycklingarna fick en dos av enrofloxacin på 10 mg/kg kroppsvikt. Detta skulle innebära att inga lämpliga halter uppnås i lungvävnad för effekt mot *Mycoplasma* spp vid ett MIC-värde på ≥ 1 µg/ml.

Trots vissa brister i enskilda kliniska studier har tillräckliga data lagts fram till stöd för indikationerna för *M.synoviae* och *M.gallisepticum* hos kyckling. Uppgifterna styrker inte entydigt den föreslagna doseringen mot de nämnda mykoplasmaarterna. Trots att det finns vissa belägg för resistensutveckling i mykoplasma ingår dessa organismer sällan i övervakningssystemen och det är inte lätt att finna belägg för en utbredd resistens i EU eller bristande effekt av dosen. I avsnitt 4.5 i produktresuméerna bör därför en varning läggas till om att resistens har identifierats i *M.synoviae* i EU för att betona risken. Ytterligare en varning bör läggas till i avsnitt 4.4 i produktresumén om att behandling av mykoplasmainfektioner kanske inte utrotar organismen.

A.paragallinarum

Två studier lämnades in till stöd för indikationen för *A.paragallinarum*, där den ena använde en experimentell infektion och den andra var en fältstudie. Doseringar under 8,3 mg/kg kroppsvikt var extremt effektiva och MIC-studien visade att *A.paragallinarum* är extra känslig för enrofloxacin. Trots att båda studierna utfördes för omkring 25 år sedan finns det tillräckliga data till stöd för indikationen för *A.paragallinarum* vid den föreslagna doseringen. Alternativa behandlingar omfattar amoxicillin, erytromycin, tetracykliner och sulfonamider, även om resistens som kan vara plasmidburen har rapporterats mot aminoglykosider och makrolider i Asien. Det är därför motiverat att en andra linjens behandling hålls tillgänglig.

P.multocida

En fältstudie lämnades in till stöd för indikationen av *P.multocida* med en inblandningshalt av 50 ppm. Känslighetstester med isolat utanför EU lämnades in. Dessa visade att MIC-värdet och resistensen har gradvis ökat de senaste 10 åren. Den enda referensstudie som utförts i EU överensstämde med dessa

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.

slutsatser, även om MIC₉₀ förblev lågt vid 0,03 µg/ml, med intervallet 0,008-2 µg/ml (Wallman et al, 2007)³. De samlade uppgifterna tyder på att indikationen för behandling av *P.multocida* hos kycklingar och kalkoner är motiverad vid en dos på 10 mg/kg kroppsvikt under 3-5 dagar. Alternativa behandlingar omfattar amoxicillin, tetracykliner, makrolider och sulfonamider. Även om *P.multocida*-isolat är känsliga för de oftast använda antimikrobiella medlen upptäcktes en avsevärd resistens mot sulfonamider, tetracykliner, första generationens kinoloner och aminoglykosider i en rapport av Sellyei et al, 2009⁴. Dessutom orsakar *P.multocida* en akut, allvarlig och mycket smittsam sjukdom hos fjäderfä, vilket motiverar att en andra linjens behandling hålls tillgänglig för denna patogen.

E.coli

Ett stort antal studier och referenser har lämnats in till stöd för indikationen av *E.coli*. Alla studier utom fyra utfördes med en experimentell *E.coli*-infektion. Studierna utfördes främst mellan 1985 och 1998 och visade ingen entydigt optimal effekt vid en dosering på 10 mg/kg kroppsvikt. MIC för provokationsstammen var 0,06 µg/ml, i de fall den rapporterades. Doseringar upp till 35,4 mg/kg hos unga slaktkycklingar visade en optimalt minskad mortalitet och minskad förekomst vid återisolering av *E.coli*. Fältstudier från åren 1997-1998 visade att en inblandningshalt av 50 ppm minskade de kliniska tecknen men att patogenen inte eliminerades. En kompletterande fältstudie utförd i EU visade att doseringar upp till 20,6 mg/kg kroppsvikt åter kontrollerade tecknen men inte eliminerade patogenen. Fältstudierna är över 20 år gamla och är begränsade i sin rapportering. En annan studie visade att en dosering på 12,52 mg/kg kroppsvikt administrerad under 3 dagar kontrollerade sjukdomens tecken men inte eliminerade patogenen.

Två studier från 1997 och 2002 visade båda två att när fåglar infekterades med *E.coli* med sänkt känslighet, MIC=0,5 µg/ml, befanns effekten av 10 mg/kg enrofloxacin vara sänkt – de kliniska tecknen var mindre välkontrollerade och i en studie låg mortaliteten på cirka 43 procent.

I en studie från 2010 utvecklade en experimentell *E.coli*-infektion ingen resistens från en i förväg inokulerad multiresistent *E.coli*. Studien visade istället att ett *E.coli*-isolat utvecklat resistens från kycklingens kommensala flora.

Fluorokinoloner är kända för att vara kritiskt viktiga veterinärmedicinska antimikrobiella medel vid behandling av septikemi av kolibacillos och kronisk respiratorisk sjukdom hos fjäderfä med få effektiva alternativ, varför indikationen bör kvarstå. De inlämnade uppgifterna gör det dock omöjligt att bestämma en optimal dosering för behandling av *E.coli*-infektion hos kycklingar.

Kalkoner

Tre referenser tillhandahölls för att motivera att farmakokinetiken för enrofloxacin hos kalkoner har stora likheter med den hos kycklingar. Trots att uppgifterna är sparsamma visar de att lungnivåerna och C_{max} i plasma är likartade, medan AUC är större hos kalkoner.

Mycoplasma spp

Två experimentella studier och en fältstudie lämnades in till stöd för indikationen av *Mycoplasma spp* hos kalkoner. Dessa studier utfördes för minst 25 år sedan. Fältstudien återgav den situation som skulle påträffas – en blandinfektion i vilken ingick *Mycoplasma spp*. Studierna visade att en 5 dagars dos på 10 mg/kg kroppsvikt kontrollerade de kliniska tecknen i fält men bara minskade förekomsten

³ Wallmann J., Schröer U., Kaspar H. (2007) Quantitative resistance level (MIC) of bacterial pathogenes (Escherchia 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

vid återisolering. Vid flera experimentella infektioner minskade dock doseringar på 35 och 66 mg/kg kroppsvikt de patologiska fyndens mortalitet och svårighetsgrad.

Det finns tillräckliga data till stöd för indikationen av *Mycoplasma* spp hos kalkoner, baserat på att de anses vara en mindre vanligt förekommande art och att extrapolering kan göras från data från kycklingar.

P.multocida

Fyra experimentella studier som använde ett flertal olika doser lämnades in till stöd för indikationen för *P.multocida* hos kalkoner. I dessa kunde mortalitet och morbiditet framgångsrikt kontrolleras med så låga doseringar som 1,5 mg/kg kroppsvikt upp till doseringar på 13,02 mg/kg kroppsvikt. Utifrån de samlade uppgifterna kan indikationen för behandling av *P.multocida* hos kalkoner accepteras vid en dos på 10 mg/kg kroppsvikt under 3-5 dagar.

E.coli

Två experimentella studier och en fältstudie lämnades in till stöd för indikationen för *E.coli*. Fältstudierna var gamla, och till följd av undermåliga metoder och rapporteringar kan inte resultaten anses stödja doseringen. I den senare laboratoriestudien (2007) som använde simulerade fältförhållanden fick kalkoner enrofloxacin vid 10 mg/kg kroppsvikt inom loppet av 5 dagar, men förekomsten vid återisolering undersöktes inte. Vid denna dosering kontrollerades tecknen på sjukdom. Den experimentella studien från 2009 (med hjälp av känsligt *E.coli*-isolat) visade att en daglig dos på 10 mg/kg kroppsvikt under 5 dagar var effektivare när det gällde att kontrollera sjukdom och minska återisoleringen av *E.coli* jämfört med den totala dosen (50 mg/kg kroppsvikt) som administrerades inom loppet av 20 timmar när *E.coli* upptäcktes i trakea 4 dagar efter behandlingsstart.

Även om de tillhandahållna uppgifterna inte är tillräckliga för att entydigt stödja doseringsschemat enades man om att indikationen och doseringsschemat bör kvarstå i produktresumén för de berörda produkterna, med tanke på att kolibacillos är en mycket vanlig sjukdom hos kalkoner och den betydelse som fluorokinoloner har vid dess behandling.

Antimikrobiell resistens i målpatogener

I Europa är många antimikrobiella medel godkända för behandling av kolibacillos hos kycklingar och kalkoner (apramycin, klortetracyklin, kolistin, difloxacin, doxycyklin och sulfadiazin + trimetoprim), men den utbredda resistensen mot flera antibiotika hos patogena *E.coli* har lett till den omfattande användningen av enrofloxacin. Resistens mot fluorokinoloner uppstår vanligtvis spontant till följd av punktmutationer som leder till substitutioner av aminosyror inom topoisomeras-subenheterna *gyrA*, *gyrB*, *parC* eller *parE*, ett minskat uttryck av yttre membranporiner, eller ett överuttryck av effluxpumpar för flera antibiotika.

MIC-data tillhandahölls för enrofloxacin mot målpatogener (*E.coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*) som isolerades från luftvägsinfektioner eller septikemi hos fjäderfä. De inlämnade uppgifterna visar att MIC-värdena för *E.coli* har stigit de senaste 20 åren, varför det godkända doseringsschemat kanske inte längre är optimalt.

Resistenstalen hos *E.coli* från kycklingar och kalkoner rapporteras som låga i studien av Wallman 2007, där en klinisk brytpunkt på ≥ 2 mg/l användes och resistensen fastställdes till maximalt 4,6 procent i isolat från 2004-2005. Enligt Efsa/ECDC-rapporten (2012)⁵ beskrivs emellertid resistensen mot ciprofloxacin i indikator *E. coli*-isolat från kycklingar som måttlig till hög med en andel på 47 procent. Hänsyn måste tas till att detta resistenstal bygger på epidemiologiska begränsningsvärden för icke-

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

patogena stammar. I underlaget av de Jong et al⁶, 2012, citeras data från EASSA (European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals) som samlats in från EU-länder. Den kliniska resistensen av *E. coli* hos kycklingar mot ciprofloxacin låg på 1,9 procent mellan 1999 och 2000 och ökade 2002-2003 till 5,9 procent under 2005-2006. Enligt underlaget var orsaken till de höga värdena för 2005-2006 den höga resistensnivån i Spanien (24 procent), som inte ingick i rapporterna för 1999-2000. I detta underlag bedömdes den kliniska resistensen mot CLSI-brytpunkten (Clinical Laboratory and Standards Institute) för ciprofloxacin på ≥ 4 mg/l. De sänkta känslighetstalen hos *E. coli* mot ciprofloxacin (baserat på en epidemiologisk begränsning på 0,06 mg/l) låg på 19,3 procent under 1999-2000 och 33,5 procent under 2005-2006.

Känsligheten hos *E. coli*, som främst isolerades från Tyskland som del av GermVet 2008⁷ och 2009⁸ och Germap 2010⁹ resistenskontroll under 2004-2009, tillhandahölls. Isolaten härrörde från fall av luftvägsinfektioner eller septikemi hos fjäderfä. CLSI-brytpunkten ≥ 2 mg/l användes. Sammanlagt visade cirka 2 000 isolat från slaktkycklingar, kalkoner och värphöns att det övergripande MIC-intervallet var 0,015- ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$, med upp till 8,7 procent resistens. MIC₉₀ bestämdes till 0,5 $\mu\text{g/ml}$ i de flesta referenser.

I en aktuell studie från Italien fann Russo *et al.* (2012)¹⁰ att 30,34 procent av åttionio aviära patogena *E. coli*-isolat från kalkoner klassificerades som resistenta mot enrofloxacin och 40,45 procent som måttligt resistenta med en brytpunkt på 2 $\mu\text{g/ml}$.

Enrofloxacin förknippas med en koncentrationsberoende baktericid effekt, varför kvoterna AUC_{0-24h}/MIC och C_{max}/MIC betraktas som effektindikatorer. Det har förutsatts att kvoter av AUC_{0-24h}/MIC och C_{max}/MIC på >100 respektive >8 är prediktiva för fluorokinoloners kliniska utfall.

Vid kontinuerlig administrering i dricksvatten (baserat på en daglig dos på 10 mg/kg kroppsvikt) var plasmakoncentrationerna vid steady-state (C_{ss}) för enrofloxacin $0,33 \pm 0,04$ $\mu\text{g/ml}$ hos kalkoner och $0,56 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ hos kycklingar. Med tanke på den interindividuella variabiliteten kring C_{ss} värden och att flera studier angav MIC₉₀ värden för enrofloxacin mot *E. coli* på 0,5-1 $\mu\text{g/ml}$, verkar det som att plasmakoncentrationer som är större än MIC-värdet inte skulle uppnås i alla individer mot alla isolat.

En heltäckande PK/PD-analys tillhandahölls. Denna visade att när enrofloxacin ges som en oral engångsdos på 10 mg/kg kroppsvikt mot ett mindre känsligt *E. coli*-isolat med ett MIC på 0,5 $\mu\text{g/ml}$ var AUC/MIC hos kycklingar 28,8 och hos kalkoner var AUC/MIC 32,2. Vid beaktande av lungnivåer av enrofloxacin på 0,84 $\mu\text{g/g}$ på platsen för infektionen, mot samma patogen, så ligger C_{max}/MIC långt under det kliniskt prediktiva värdet på 8.

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

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.

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.

En studie av Haritova *et al* (2011)¹¹ visade att när kycklingar som infekterats med *E. coli* O78/H12 (MIC 0,01 µg/ml) behandlades med antingen 10 mg/kg kroppsvikt eller 50 mg/kg kroppsvikt av enrofloxacin under 3 dagar, kontrollerades de kliniska tecknen av båda doseringarna, men vid upp till 25 dagar efter infektionen återisolerades patogenen fortfarande från mjälten i gruppen som fått 50 mg/kg kroppsvikt jämfört med återisolering från lungor, lever, hjärta och mjälte i gruppen som fått 10 mg/kg kroppsvikt. I en tidigare studie bestämdes MBC ("Minimal Bactericidal Concentration", den lägsta koncentration av antibiotika som krävs för att döda en organism) till 0,06 µg/ml och MPC ("Mutant Prevention Concentrations", de koncentrationer som behövs för att förhindra mutantselektion) till 4 µg/ml för denna patogena stam O78/H12. Det finns ett brett fönster för mutantselektion på 0,06 till 4 µg/ml, vilket ger stöd för att den patogena stammen inte kan utrotas ens efter behandling med en hög dos av enrofloxacin.

Utöver fönstren för mutantselektion har enrofloxacin även andra egenskaper som gynnar selektionen av resistentastammar. Exempelvis metaboliseras cirka 25-35 procent av enrofloxacin till ciprofloxacin, vid en given tidpunkt, vilket leder till subterapeutiska koncentrationer av ciprofloxacin som kan selektera fram resistentastammar, liksom korsresistens.

I en aktuell studie från Russo *et al* (2012) användes moderna tekniker för att mäta plasmanivåer efter pulsadministrering av enrofloxacin i dricksvatten till kalkoner vid 10 mg/kg kroppsvikt. C_{max} bestämdes till cirka 0,67 µg/ml i friska fåglar och 0,54 µg/ml i sjuka fåglar som infekterats med aviär patogen *E. coli*, och AUC₀₋₂₄ till 7,4 mg/h/l i friska fåglar och 7,7 mg/h/l i sjuka fåglar. MIC₅₀ och MIC₉₀ värdena för *E. coli*-isolaten var 1 respektive 32 mg/l, vilket ger C_{max}/MIC- och AUC/MIC-parametrar som ligger betydligt under brytpunkterna för fluorokinoloner.

Genom antimikrobiell administrering via dricksvattnet ökar resistensselektionstrycket till följd av variabiliteten i intaget och därmed farmakokinetiken inom hela populationen. För att rekommendera ett doseringsschema var det nödvändigt att undersöka populationsvariabiliteten och sjukdomens inverkan på de farmakokinetiska parametrarna. Det kliniska svaret påverkas även av farmakodynamisk variabilitet (värdrespons, populationsfördelning av MIC-värden för målpatogenen). Toutain, 2006¹², finner att det optimala doseringsschemat för antibiotika bör vara ett "populationsdoseringsschema" för att säkerställa lämplig exponering av de flesta (90 procent) av djuren i en viss population och, i möjligaste mån, begränsa underexponeringen av vissa individer för läkemedlet och därigenom begränsa risken för uppkomsten av resistens.

Dessutom har PK/PD-begrepp nyligen tagits fram som använder hypotesen fönster för mutantselektion för att utarbeta ett doseringsschema som kan begränsa uppkomsten av resistentastammar (Drlica & Zhao, 2007)¹³.

Ett nytt doseringsschema bör därför utarbetas som beaktar utvecklingen av känslighetsprofilen för *E. coli* till följd av att enrofloxacin först godkändes för fjäderfä och nya PK/PD-begrepp för att begränsa utvecklingen av resistens hos målpatogener.

Antimikrobiell resistens i livsmedelsburna bakterier

Den aktiva metaboliten i enrofloxacin, ciprofloxacin, beskrivs som ett kritiskt viktigt antibiotikum för användning i humanläkemedel.

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

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.

En heltäckande granskning av data tillhandahölls avseende resistens i *E.coli*, *Salmonella* sp och *Campylobacter* spp (bakterier som påverkar människors hälsa) från fjäderfä från EU:s medlemsstater som isolerats under 2002-2009.

E.coli

Data som insamlats från EU:s övervakningsprogram visade att resistensnivåerna i *E.coli* mot enrofloxacin varierade från 0 till 47 procent beroende på vilken EU-medlemsstat isolaten hämtats från. Sänkt känslighet varierade från cirka 10 till 50 procent. Enligt den sammanfattande Efsa-rapporten, 2010¹⁴, var nivån av resistens (definierad genom epidemiologiska begränsningsvärden) mot ciprofloxacin i indikator (kommensal) *E.coli*-isolat från slaktkycklingar 29 procent.

I en aktuell studie från Italien fann Russo *et al.* (2012) att 30,34 procent av åttionio aviära patogena *E. coli*-isolat från kalkoner klassificerades som resistent mot enrofloxacin och 40,45 procent som måttligt resistent med en brytpunkt på 2 µg/ml. Även om aviär patogen *E. coli* vanligtvis betraktas som icke-patogen för människa, finns det belägg för att vissa stammar kan utgöra en potentiell zoonotisk risk.

Ur ett folkhälsoperspektiv är *E.coli* främst ett problem för dess potential att överföra resistensgener från kommensal *E.coli* hos fjäderfä till potentiellt patogena bakteriestammar hos människa. Frågan om *E.coli* förändras med beläggen för fjäderfä ESBL *E. coli* (CTX-M1) i bearbetade produkter av animaliskt ursprung och ökande human prevalens för ESBL CTX-M1-infektioner. Det är för närvarande inte känt om användning av enrofloxacin är förknippad med selektion och utsöndring av CTX-M1, men ESBL *E. coli* kan också vara resistent mot fluorokinoloner.

Salmonella spp

Enligt de inlämnade uppgifterna har de kontrollprogram för *Salmonella* som implementerats de senaste 20 åren minskat prevalensen för icke-tyfoid *Salmonella* hos fjäderfä. I de isolerade stammarna förelåg ingen resistens mot ciprofloxacin. Sänkt känslighet har spårats (11,3-49,4 procent) i årtal, baserat på en brytpunkt på ≥ 4 µg/ml och en MIC av icke-vildtyp på $\geq 0,12$ µg/ml. Enligt den sammanfattande Efsa-rapporten, 2010, var 24 procent av *Salmonella* spp-isolaten från flockar av avelsbestånd, värphöns och slaktkyckling resistent (definierade genom epidemiologiska begränsningsvärden) mot ciprofloxacin. I det gemensamma vetenskapliga yttrandet från ECDC/Efsa/EMA¹⁵ fastställdes resistens mot fluorokinoloner vid salmonella som ett stort folkhälsoproblem eftersom ciprofloxacin är det lämpligaste antimikrobiella medlet för behandling av svåra eller invasiva *Salmonella*-infektioner hos människa. Efter ett skiljedomsförfarande enligt artikel 34 för Baytril 10 procent oral lösning (EMA/V/A/067) avlägsnades indikationen för behandling av salmonellainfektioner från produktresumén i oktober 2012 till följd av bristande stöd för doseringsschemat, särskilt vad gäller infektionseliminering, och EU:s lagstiftning när det gäller nationella kontrollprogram för kontroll av salmonella i fjäderfä, i vilken fastslås att antimikrobiella medel inte bör användas utom i undantagsfall (förordning (EG) nr 1177/2006). Därför dras slutsatsen att *Salmonella* som målpatogen även bör avlägsnas från produktresuméerna till alla läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande.

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

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>

Campylobacter

Enligt den sammanfattande Efsa-rapporten, 2010, var nivån av resistens (definierad genom epidemiologiska begränsningsvärden) mot ciprofloxacin i *Campylobacter jejuni*-isolat från slaktkycklingar 47 procent, även om viss variabilitet förekommer mellan medlemsstaterna.

I en granskning av Luangtongkum et al (2009)¹⁶ rapporterades att en stadigt ökande fluorokinolon-resistens bland *Campylobacter*-isolat också har setts i många av EU:s medlemsstater och att 17-99 procent av de *Campylobacter*-stammar som isolerats från människor och djur i denna region var resistenta mot fluorokinoloner, där de högsta resistensnivåerna rapporterades i Spanien.

Enligt denna granskning har många studier bevisat den snabba utvecklingen av fluorokinolon-resistenta mutanter i kycklingar som först infekterades med fluorokinolon-känslig *C.jejuni*, men behandlades med enrofloxacin. Den mutanta populationen kvarstår också efter att selektionstrycket avlägsnats eftersom fluorokinolon-resistens som medierats av *gyrA*-mutationer kan stadigvarande upprätthållas i *Campylobacter* och har ökad "fitness". Det har diskuterats mycket huruvida kinolon-resistent *Campylobacter*-infektion är förknippad med skadliga hälsoeffekter hos människa. Evans et al (2009)¹⁷ fann i sin studie att personer i Storbritannien som infekterats med fluorokinolon-resistenta *Campylobacter* inte led av en svårare sjukdom än dem som infekterats med känsliga *Campylobacter*, också när användning av antimikrobiella medel beaktades, men författarna slog inte fast om särskilt sårbara undergrupper påverkades.

I ett offentligt yttrande från CVMP (2007)¹⁸ reflekterade kommittén över inverkan av infektioner med fluorokinolon-resistenta livsmedelsburna bakterier på människors hälsa till följd av användning av fluorokinoloner i livsmedelsproducerande djur i EU. Rekommendationerna överfördes till CVMP:s strategi 2011-2015 och togs upp i det tidigare skiljedomsförfarandet enligt artikel 35 för alla veterinärmedicinska läkemedel för livsmedelsproducerande arter innehållande kinoloner och/eller fluorokinoloner som aktiva substanser (EMEA/V/A/049)¹⁹ och i det aktuella skiljedomsförfarandet.

Säkerhet för målarter

Toleransdata från 2009 visar att 21 dagar gamla slaktkycklingar som administrerats doser på 300 och 600 mg enrofloxacin/kg kroppsvikt en gång eller inom loppet av 5 dagar fick diarré och onormalt beteende såsom ovillighet att röra sig, sänkt motorisk aktivitet och störd rörelsekoordination. Inga onormala fynd förelåg efter palpation av de undersökta lederna och ledbroskytorna. Kvantitativ histopatologisk utvärdering avslöjade inga större förändringar i undersökta ledbrosk hos fåglar som behandlades med doser upp till 100 mg/kg kroppsvikt/dag. Dosberoende avvikelser sågs i den totala indexen av lesioner i lärbenshuvud, femorala kondyler och tibiala kondyler hos fåglar som fick

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.

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 CVMP Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007) (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf

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

¹⁹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Quinolones_containing_medicinal_products/vet_referral_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

≥50 mg/kg kroppsvikt/dag under 5 dagar. Säkerhetsmarginalen betraktades som minst fem gånger den rekommenderade dosen.

I en annan studie av samma författare fastslogs att långvarig behandling (upp till 35 dagar) med en terapeutisk dos av enrofloxacin hos 21 dagar gamla slaktkycklingar inte orsakade artropati hos kycklingar under tillväxt och att toxicitet inte uppstår genom kumulativa effekter.

Dessa data ger information om de möjliga följderna av en förändring av doseringsschemat på säkerheten för målarten.

Karenstider

Både generiska och publicerade data tillhandahölls för att kartlägga elimineringen av restmängder från ätlig vävnad efter behandling med enrofloxacin-innehållande, oralt administrerade veterinärmedicinska läkemedel som gavs vid en dos på 10 mg/kg kroppsvikt 5 dagar i följd till kycklingar och kalkoner. Hos båda arterna är de tillgängliga uppgifterna tämligen varierande i både kvalitet och resultat.

Många av de inlämnade studierna följde inte dagens riktlinjer, då vissa innehavare av godkännande för försäljning bara tillhandahöll sammanfattningar av sina egna data och inte lämnade in utförligare beskrivningar av den eller de analytiska metod/metoder de använt, eller av metodvalideringsdata, och inte heller tillhandahöll data för att påvisa stabiliteten hos proven i de olika matriserna under förvaring mellan provtagning och analys, eller under bearbetning av prov. Dessa utelämnanden bidrar till den osäkerhet som också är en följd av variabiliteten i resultaten av de inlämnade studierna. Dessa data lämnades dock in av andra innehavare av godkännande för försäljning, och de studier som dessa företag tillhandahöll ger mer tillförlitlig information för en slutsats om karenstidens längd för kött.

Även om de inlämnade studierna inte anses lika tillförlitliga, försökte CVMP sig på en "poolad" statistisk analys av alla data som tillhandahållits genom de inlämnade studierna och fann att denna metod inte kan tillämpas eftersom de statistiska parametrarna (definierade genom testerna av Bartlett, Shapiro-Wilk och ANOVA (bristande lämplighet)) visade en signifikant avvikelser från normaliteten ($p < 0,01$), dvs. att uppgifterna inte var normalfördelade och inte uppvisade varianshomogenitet. Uppgifterna var alltför varierande för att kunna analyseras på detta sätt eftersom studierna inte var tillräckligt lika och inverkan av vissa aspekter av studieutformningen inte kunde beaktas när fynden tolkades. I dessa aspekter ingår:

- Den fågelsort som använts i studien; snabbare eller långsammare tillväxt; olika metabolism.
- Storleken och vikten hos fåglarna i studien varierade avsevärt, och överensstämde inte med den beräknade längden av karenstiden från varje studie.
- Administrerings sättet. En del studier använde sondadministrering (vilket gör dosen mer exakt, men även (potentiellt) påverkar substansens ämnesomsättningsprofil, eftersom detta i praktiken är en bolusdos snarare än kontinuerlig dos). I en del studier användes administrering i dricksvatten, i enlighet med produktresuméerna (vilket kan leda till mer varierande resultat eftersom vissa fåglar dricker mer läkemedelsinnehållande vatten än andra, men är mer representativt för vad som skulle hända "i fält").
- Korrigeringsfaktorer baserade på den fastlagda precisionen av den analytiska metoden har använts i vissa fall och inte andra.
- De flesta inlämnade studier rapporterades inte enligt aktuella standarder, med uteslutning av rådata, analytiska metodvalideringsdata och data om stabilitet under förvaring.

CVMP övervägde även möjligheten att det fanns signifikanta formuleringsskillnader mellan läkemedlen som kan förklara variabiliteten i metabolism och eliminering till följd av potentiella skillnader i biotillgänglighet. Samtliga berörda läkemedel har dock mycket likartade formuleringar, med liknande

hjälpämnen. Samtliga läkemedel är vattenlösningar och innehåller ett solubiliseringssmedel, t.ex. kaliumhydroxid eller ättiksyra, ett konserveringsmedel såsom bensylalkohol, och bereds till rätt volym med vatten. Det finns därför inget som tyder på att formuleringsskillnader kan förklara den variabilitet som ses mellan de inlämnade studierna.

Uppgifternas variabilitet leder till att karenstiderna uppskattas till mellan 4 och 8 dagar för kycklingar och till mellan 4 och 13 dagar för kalkoner, beroende på den enskilda studien. Kommittén enades om att de mest konservativa karenstiderna, från de bättre utförda och rapporterade studierna, bör fastställas, dvs. 7 dagar för kycklingar och 13 dagar för kalkoner. Också de bibliografiska uppgifterna ger stöd för de längre karenstiderna. Detta förslag skulle garantera säkerheten för konsumenterna av kött och inälvor från kycklingar och kalkoner som behandlas med veterinärmedicinska läkemedel innehållande enrofloxacin för administrering via dricksvatten till kycklingar och kalkoner vid den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt/dag 5 dagar i följd.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Adekvata data har lämnats in till stöd för indikationerna för *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarium*, *P.multocida* och *E.coli* hos kycklingar och *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* och *E.coli* hos kalkoner.

Indikationen för behandling av salmonellainfektioner bör avlägsnas från produktresuméerna till följd av bristande stöd för doseringsschemat, särskilt vad gäller infektionseliminering, och EU:s lagstiftning när det gäller nationella kontrollprogram för kontroll av salmonella i fjäderfä, i vilken fastslås att antimikrobiella medel inte bör användas utom i undantagsfall (förordning (EG) nr 1177/2006).

En risk har identifierats beträffande otillräcklig dosering mot målpatogener, i synnerhet *E.coli*, hos både kycklingar och kalkoner. Det har påvisats att både MIC-värden och resistens ökar inom EU. Det nuvarande doseringsschemat för *E. coli*-infektioner anses inte optimalt när det gäller effekt eller begränsning av resistensutvecklingen hos denna målpatogen. För att beakta utvecklingen av känslighetsprofilerna för *E.coli* till följd av att enrofloxacin först godkändes för fjäderfä, och nya PK/PD-begrepp, behövs därför en PK/PD-populationsanalys för att optimera doseringsschemat.

Karenstiden bör fastställas till 7 dagar för kycklingar och 13 dagar för kalkoner för att garantera konsumentens säkerheten vid den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt/dag 5 dagar i följd.

Det övergripande nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel innehållande enrofloxacin för administrering via dricksvattnet till kycklingar och/eller kalkoner (se bilaga I) anses positivt med förbehåll för de rekommenderade ändringarna i produktinformationen (se bilaga III) och, med tanke på behovet av att insamla ytterligare data för att fullständigt ta itu med folkhälsoproblemen som har gett upphov till detta skiljedomsförfarande, med förbehåll för föreläggande av villkor som påverkar godkännandena för försäljning (se bilaga IV).

CVMP ska utvärdera data som skapats genom uppfyllandet av dessa villkor i syfte att upprätthålla EU:s harmoniserade tillvägagångssätt som uppnåts genom detta skiljedomsförfarande, och med tanke på den EU-täckande betydelsen av att uppnå ett optimalt doseringsschema för detta produktutbud.

CVMP:s slutsats om nytta-riskförhållandet kommer att tas upp på nytt i linje med bestämmelserna i dessa villkor.

Skäl till ändring av produktresuméer, märkning och bipacksedlar

Skälen är följande:

- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att indikationerna för *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *A.paragallinarium*, *P.multocida* och *E.coli* hos kycklingar och *M.gallisepticum*, *M.synoviae*, *P.multocida* och *E.coli* hos kalkoner bör kvarstå.
- Till följd av bristande stöd för doseringsschemat, särskilt vad gäller infektionseliminering, och EU:s lagstiftning när det gäller nationella kontrollprogram för kontroll av salmonella i fjäderfä, i vilken fastslås att antimikrobiella medel inte bör användas utom i undantagsfall (förordning (EG) nr 1177/2006), fann CVMP att indikationen för behandling av salmonellainfektioner bör avlägsnas från produktresuméerna.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att det nuvarande doseringsschemat för *E. coli*-infektioner inte är optimalt vad gäller effekt eller begränsning av resistensutvecklingen hos denna målpatogen.
- För att beakta utvecklingen av känslighetsprofilerna för *E. coli* till följd av att enrofloxacin först godkändes för fjäderfä, och nya PK/PD-begrepp, fann CVMP att doseringsschemat bör optimeras för effekt och potentialen för ytterligare utveckling av resistens i målpatogener begränsas.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna om restmängdseliminering hos kycklingar och kalkoner fann CVMP att karenstider på 7 dagar för kycklingkött och -inälvor och 13 dagar för kalkonkött och -inälvor kan betraktas som säkra.
- CVMP fann att det övergripande nytta-riskförhållandet är positivt för veterinärmedicinska läkemedel innehållande enrofloxacin för administrering via dricksvattnet till kycklingar och/eller kalkoner (se bilaga I) med förbehåll för ändringarna i produktinformationen och villkoren för godkännandena för försäljning.

CVMP har rekommenderat ändringar i godkännandena för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel innehållande enrofloxacin för administrering via dricksvattnet till kycklingar och/eller kalkoner (se bilaga I i yttrandet) för att ändra produktresuméerna, märkning och bipacksedel i enlighet med bilaga III.

Villkoren för godkännandena för försäljning finns beskrivna i bilaga IV.

Bilaga III

**Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresuméer,
märkning och bipacksedlar**

Produktresumé

Add, to all products and delete the existing text:

4.2 Indikationer för användning, med specificerad målart

Behandling av infektioner orsakade av följande enrofloxacin-känsliga bakterier:

Kycklingar

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

Kalkoner

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

Add, to all products:

4.3 Kontraindikationer

Använd inte för profylax.

Använd inte vid känd förekomst av resistens/ korsresistens mot (fluoro)kinoloner i det bestånd som ska behandlas.

.....

Add, to all products:

4.4 Särskilda varningar för varje målart

.....

Behandling av *Mycoplasma spp*-infektioner utrotar kanske inte organismen.

Add, to all products:

4.5 Särskilda försiktighetsmått

Särskilda försiktighetsmått hos djur

Till följd av att enrofloxacin först godkändes för användning hos fjäderfä har det skett en utbredd nedsättning av känsligheten hos *E.coli* för fluorokinoloner och resistenta organismer har uppstått. Resistens har också rapporterats hos *Mycoplasma synoviae* inom EU.

Add, to all products and delete the existing text:

4.9 Mängd(er) för administrering och administreringsväg

Kycklingar och kalkoner

10 mg enrofloxacin/kg kroppsvikt per dag inom loppet av 3-5 dagar i följd.

Behandling inom loppet av 3-5 dagar i följd; 5 dagar i följd vid blandinfektioner och kroniskt progressiva former. Om ingen klinisk förbättring uppnås inom 2-3 dagar ska alternativ antimikrobiell behandling baserat på känslighetstester övervägas.

Amend where applicable:

4.11 Karenstid(er)

Kycklingar: Kött och slaktbiprodukter: 7 dagar.

Kalkoner: Kött och slaktbiprodukter: 13 dagar.

Får ej ges till fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Får ej ges till värpande ersättningsfåglar inom 14 dagar efter värpperiodens början.

[Add, to all products and amend where applicable:](#)

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: kinolon och kinoxalin antibakteriella läkemedel, fluorokinoloner.

ATCvet-kod: QJ01MA90.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Antibakteriellt spektrum

Enrofloxacin är aktivt mot många gramnegativa bakterier, mot grampositiva bakterier och *Mycoplasma* spp.

Känslighet *in vitro* har påvisats i stammar av (i) gramnegativa arter såsom *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* och *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* och (ii) *Mycoplasma gallisepticum* och *Mycoplasma synoviae*. (Se avsnitt 4.5)

Resistenstyper och -mekanismer.

Resistens mot fluorokinoloner har rapporterats uppstå från fem källor, (i) punktmutationer i de gener som kodar för DNA-gyras och/eller topoisomeras IV vilket leder till ändringar i respektive enzym, (ii) ändringar i läkemedelspermeabilitet hos gramnegativa bakterier, (iii) effluxmekanismer, (iv) plasmidmedierad resistens och (v) gyrasskyddande proteiner. Samtliga mekanismer leder till sänkt känslighet hos bakterierna för fluorokinoloner. Korsresistens inom fluorokinolonklassen av antimikrobiella medel är vanligt.

Märkning:

[Amend where applicable:](#)

8. KARENSTID

Kycklingar: Kött och slaktbiprodukter: 7 dagar.

Kalkoner: Kött och slaktbiprodukter: 13 dagar.

Får ej ges till fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Får ej ges till värpande ersättningsfåglar inom 14 dagar efter värpperiodens början.

Bipacksedel:

Add, to all products and delete the existing text:

4. INDIKATIONER

Behandling av infektioner orsakade av följande enrofloxacin-känsliga bakterier:

Kycklingar

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

Kalkoner

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

Add, to all products:

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte för profylax.

Använd inte vid känd förekomst av resistens/ korsresistens mot (fluoro)kinoloner i det bestånd som ska behandlas.

.....

Add, to all products and delete the existing text:

8. DOSERING FÖR VARJE ART, ADMINISTRERINGSVÄG OCH ADMINISTRERINGSSÄTT

Kycklingar och kalkoner

10 mg enrofloxacin/kg kroppsvikt per dag inom loppet av 3-5 dagar i följd.

Behandling inom loppet av 3-5 dagar i följd; 5 dagar i följd vid blandinfektioner och kroniskt progressiva former. Om ingen klinisk förbättring uppnås inom 2-3 dagar ska alternativ antimikrobiell behandling baserat på känslighetstester övervägas.

Amend where applicable:

10. KARENSTID

Kycklingar: Kött och slaktbiprodukter: 7 dagar.

Kalkoner: Kött och slaktbiprodukter: 13 dagar.

Får ej ges till fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Får ej ges till värpande ersättningsfåglar inom 14 dagar efter värpperiodens början.

Add, to all products:

12. SÄRSKILDA VARNINGAR

Till följd av att enrofloxacin först godkändes för användning hos fjäderfä har det skett en utbredd nedsättning av känsligheten hos *E.coli* för fluorokinoloner och resistenta organismer har uppstått. Resistens har också rapporterats hos *Mycoplasma synoviae* inom EU.

.....

Bilaga IV

Villkor för godkännandena för försäljning

Följande villkor ska uppfyllas av alla innehavare av godkännande för försäljning (se bilaga I):

- Med beaktande av de sänkta känslighetsprofilerna för *E. coli* som setts i EU:s övervakning från den tid då enrofloxacin först godkändes för arten fjäderfä, ska ett doseringsschema utarbetas baserat på nya studier som täcker den nuvarande känsligheten hos *E. coli* och nya PK/PD-begrepp för att begränsa utvecklingen av resistens hos målpatogenerna.

I detta avseende betraktas kalkoner som en mindre vanligt förekommande art.

- Innehavarna av godkännande för försäljning ska även tillhandahålla vetenskaplig motivering för att detta nya doseringsschema kommer att vara effektivt för behandlingen av de återstående målpatogenerna i produktresumén.
- Där det finns en förändring av doseringsschemat för kycklingar och/eller kalkoner bör adekvata karenstider fastställas, i enlighet med de aktuella riktlinjerna. En reviderad miljöriskbedömning ska dessutom tillhandahållas. Vidare ska alla potentiella effekter på användarnas och målarternas säkerhet granskas. Om karenstiden för kalkoner extrapoleras från studier av restmängder hos kycklingar ska en extra säkerhetsfaktor läggas till för att ta hänsyn till fynden från tidigare studier av restmängder som visade att elimineringen av enrofloxacin sker långsammare hos kalkoner än kycklingar.
- Ett nytt övergripande nytta-riskförhållande ska lämnas in för produkterna för behandlingen av respiratorisk sjukdom hos kycklingar och kalkoner.

Ovanstående data ska lämnas in till CVMP för bedömning senast 3 år efter kommissionens beslut om detta skiljedomsförfarande.