

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä, hakijoista ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Itävalta	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Itävalta	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Itävalta	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit, siitosbroilerit, korvaavat kanat), kalkkunat
Itävalta	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Itävalta	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgia	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Alankomaat	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Belgia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kanit
Belgia	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Espanja	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Belgia	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksa	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Bulgaria	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomey Bulgaria	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja
Bulgaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Bulgaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Bulgaria	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanja	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit
Bulgaria	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgaria	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit
Bulgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgaria	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit
Bulgaria	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksa	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Bulgaria	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Alankomaat	Интерфлоркс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Kypros	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Saksa	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit ja siitoseläimet), kalkkunat
Kypros	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Saksa	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0,5%	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit, kasvatussiipikarja, kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Kypros	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kanit
Kypros	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Tšekki	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Tšekki	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Tšekki	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit, märehtimättömät vasikat ja siat
Tšekki	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Tšekki	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit, märehtimättömät vasikat ja siat
Tšekki	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Slovakia	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siat, vasikat, kanat (broilerit), kalkkunat
Tšekki	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Tšekki	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	FLOXACIN 100 mg/ml, koncentrát pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Tšekki	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakia	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit) ja kalkkunat
Tšekki	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanja	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Tšekki	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Tšekki	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Tanska	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksa	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Tanska	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksa	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja, munimattomat kanat
Viro	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Viro	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanja	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit
Viro	Vetoquinol Biowet Sp. Z.O.O., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Puola	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Naudat (vasikat), siat, kanat (broilerit), kissat, koirat
Viro	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Viro	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja
Ranska	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Ranska	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kalkkunat ja kanit
Ranska	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Espanja	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Ranska	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Ranska	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Ranska	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Ranska	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Ranska	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat (broilerit, korvaavat kanat, siitosbroilerit) ja kalkkunat
Ranska	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Ranska	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat (broilerit, korvaavat kanat, siitosbroilerit) ja kanit
Saksa	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Saksa	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Saksa	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Saksa	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksa	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Saksa	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Saksa	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit, broileriemot, nuorikot), kanit
Saksa	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Alankomaat	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Saksa	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	Enro-K 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Saksa	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Saksa	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Saksa	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Saksa	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Saksa	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Kreikka	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksa	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Kreikka	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksa	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Kreikka	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Ranska	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Kreikka	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Kreikka	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Kreikka	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Kreikka	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Kreikka	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kalkkunat
Kreikka	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Espanja	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Unkari	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Unkari	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Unkari	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Puola	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siat, naudat (vasikat), broilerit, koirat, kissat
Unkari	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Unkari	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Unkari	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Espanja	Enrovet 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat
Unkari	VMD Állatgyógyászati Kft. Közlaktár u. 22/b. 1093 Budapest Unkari	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat, siat ja kalkkunat
Unkari	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Unkari	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Unkari	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Unkari	Ganadexil Enrofloxacin belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraalliuos	Suun kautta	Broilerit
Unkari	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraalliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Unkari	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraalliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Unkari	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Unkari	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraalliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Unkari	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Unkari	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oral solution	Oral	Chickens
Unkari	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Unkari	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraalliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Unkari	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Unkari	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Unkari	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Spectron 100 mg/ml belsőleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Unkari	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanja	Syvaquinol 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit
Irlanti	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Irlanti	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit, siitosbroilerit, korvaavat kanat), kalkkunat
Irlanti	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Espanja	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Espanja	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Irlanti	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Alankomaat	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksa	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Irlanti	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Belgia	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Italia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Italia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Italia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	Cefaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Italia	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italia	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kalkkunat, helmikanat, ankat, peltokanat, kanit
Italia	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Ranska	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Italia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kanit
Italia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kanit
Italia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kanit
Italia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Italia	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italia	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kalkkunat, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Latvia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Latvia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Latvia	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Latvia	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Latvia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Latvia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanja	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat
Latvia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Puola	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Vasikat, siat, koirat, kissat, kanat (broilerit), kyyhkyt
Liettua	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Espanja	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Liettua	Vetoquinol Biowet Sp. Z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Puola	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, naudat, siat, kyyhkyt, koirat ja kissat
Liettua	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Unkari	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Liettua	PPHU "INEX" Partnership, ul. Bialostocka 12, 11-500 Giżycko Puola	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kalkkunat, kyyhkyt, naudat, siat, koirat ja kissat
Liettua	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas paukščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja
Liettua	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Liettua	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Luxemburg	Bayer Belgia J.E. Mommaertsiaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Belgia	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Luxemburg	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Luxemburg	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanja	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanja	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Malta	Aerden L V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgia	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Malta	Romvac Co.S.A, 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 Romania	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Alankomaat	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Alankomaat	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Alankomaat	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Alankomaat	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Alankomaat	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Alankomaat	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Alankomaat	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksa	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Puola	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżonowska 21, 58-260 Bielawa Puola	Enrofloksacyna 10% płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Puola	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Puola	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Naudat, siat, koirat, kanat, kalkkunat ja kyyhkyt
Puola	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Puola	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä oraaliliuos	Suun kautta	Siat, kanat (broilerit ja munivat kanat) ja kyyhkyt
Puola	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanja	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat
Puola	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Puola	Enrocina 10% Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kyyhkyt
Puola	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Puola	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, kalkkunat ja kyyhkyt

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Puola	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Puola	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat, naudat, siat, koirat, kissat ja kyyhkyt
Puola	Scan Vet Puola Sp. z o.o. Skierszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Puola	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat (broilerit), kyyhkyt, joita ei ole tarkoitettu ihmisravinnoksi
Puola	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indykóv	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Puola	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indykóv	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Puola	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Puola	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Puola	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królikóv	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kanit
Puola	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indykóv	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Puola	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Puola	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat (broilerit, korvaavat kanat, siitosbroilerit), kanit
Puola	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat
Portugali	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti juomaveteen lisättävää oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat (broilerit, korvaavat kanat, siitosbroilerit) ja kanit
Portugali	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomavedessä annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Portugali	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomavedessä annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Portugali	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugali	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Portugali	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 Portugali	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Portugali	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugali	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Portugali	Bayer Portugali S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugali	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat
Portugali	Calier Portugali, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugali	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/ 1L	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Portugali	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugali	COLMYC-P solução oral 10% para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Portugali	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Espanja	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Broilerit
Portugali	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Romania	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Espanja	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja
Romania	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari Romania	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Romania	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita Romania	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja ja siat
Romania	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksa	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Romania	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Espanja	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Romania	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Romania	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Espanja	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja
Romania	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Unkari	Enrocín 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Romania	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Espanja	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (kanat)
Romania	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare Romania	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Romania	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Espanja	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Romania	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Ranska	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerikanat, siitoskanat, kalkkunat, siitoskalkkunat)
Romania	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Romania	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja, siat
Romania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Romania	Vetoquinol Biowet Sp. Z.O.O., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Puola	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit), naudat (vasikat), siat
Romania	Pasteur - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Enrofloxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Naudat, karitsat, kilit, porsaatt, siipikarja, koirat, kissat
Romania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovakia	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä oraaliliuos	Suun kautta	Siat, vasikat, karitsat, kilit, siipikarja (kanat ja kalkkunat)
Slovakia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovakia	Ceva Animal Health Slovakia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovakia	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovakia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanja	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Slovakia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovakia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovenia	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenia	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	ENROXIL 100 mg/ml peroralna raztopina za perutnino	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovenia	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Slovenia	VETOFLOK 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Slovenia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Espanja	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Espanja	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Espanja	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Espanja	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/l	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit)
Espanja	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Espanja	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Espanja	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Espanja	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Espanja	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Espanja	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Espanja	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Espanja	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Espanja	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Espanja	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Espanja	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanja	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Espanja	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Espanja	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Espanja	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat (broilerit)
Espanja	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Espanja	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Espanja	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Espanja	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Espanja	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Espanja	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Kanat - broilerit ja kanit
Espanja	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Espanja	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Konsentraatti oraaliliuosta varten	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Espanja	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveteen lisättävä liuos	Suun kautta	Kanat (broilerit, korvaavat kanat, siitosbroilerit) ja kanit
Espanja	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Espanja	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit)
Espanja	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Espanja	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit ja teuraskalkkunat), kanit
Espanja	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Espanja	HIPRALONA ENRO- S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit ja teuraskalkkunat), kanit
Espanja	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Espanja	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit)
Espanja	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Espanja	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit)
Espanja	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Espanja	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit, korvaavat kanat, siitosbroilerit ja kalkkunat)

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Espanja	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Espanja	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit)
Espanja	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Espanja	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Juomaveden mukana annettava oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit)
Espanja	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5 ^a 08017 Barcelona Espanja	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Siipikarja (broilerit ja siitosbroilerit)
Ruotsi	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Saksa	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Veteen lisättävä liuos	Suun kautta	Siipikarja
Ruotsi	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Saksa	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Yhdistynyt kuningas- kunta	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Yhdistynyt kuningaskunta	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Yhdistynyt kuningas- kunta	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat
Yhdistynyt kuningas- kunta	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Yhdistynyt kuningaskun ta	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Espanja	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat kanit
Yhdistynyt kuningaskun ta	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Espanja	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Oraaliliuos	Suun kautta	Kanat ja kalkkunat

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvetojen, myyntipäälyysmerkintöjen ja
pakkausselosteiden muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee kaikkia enrofloksasiinia sisältäviä eläinlääkkeitä, jotka annetaan juomaveden mukana kanoille ja/tai kalkkunoille (ks. liite I)

1. Johdanto

Enrofloksasiini on synteettinen kemoterapia-aine, joka kuuluu fluorokinolonin karboksyylihappojohdannaisien luokkaan. Sillä on laajakirjoinen bakteereita tappava tai niiden lisääntymistä estävä vaikutus gramnegatiivisia ja grampositiivisia bakteereita vastaan. Sen bakteereja tappava vaikutus estää bakteerien DNA-gyraasia. Enrofloksasiini on tarkoitettu vain eläinlääkkeeksi. Fluorokinoloneja pidetään erittäin tärkeinä mikrobilääkkeinä siipikarjan kolibasilloosin aiheuttaman sepsiksen ja kroonisten hengitystiesairauksien hoidossa.

Oraaliliuosten muodossa olevat eläinlääkkeet sisältävät 50 mg, 100 mg tai 200 mg enrofloksasiinia millilitrassa, ja ne on tarkoitettu juomaveteen lisättäviksi. Kaikkien valmisteiden annostus on 10 mg enrofloksasiinia painokiloa kohden.

Direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn (EMA/V/A/067) jälkeen ”pioneerivalmiste” Baytril 10 % -oraaliliuoksen ja muiden kauppanimien täydelliset tuotetiedot yhtenäistettiin komission 8. lokakuuta 2012 antamalla päätöksellä¹.

Baytril 10 % -oraaliliuosta ja muita kaupp nimiä koskevan lausuntopyyntömenettelyn aikana kävi ilmi, että osa kohde-eläinlajeja kanoja ja kalkkunoita koskevista käyttöaiheista ei ole eläimille tarkoitettujen mikrobilääkkeiden vastuullisen käytön periaatteiden mukaisia, joten kyseiset käyttöaiheet poistettiin yhtenäistetyistä tuotetiedoista. Lisäksi eläinlääkekomitea katsoi, että tiedot eivät riitä ihanteellisen annostusohjelman määrittämiseen kanoilla ja/tai kalkkunoilla ilmenevien *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Yhdistynyt kuningaskunta totesi myös, että enrofloksasiinia sisältävien oraaliliuosten varoajat vaihtelevat eri jäsenvaltioissa siten, että kanojen varoajat ovat 3–15 vuorokautta ja kalkkunoiden 3–13 vuorokautta. Siksi Yhdistynyt kuningaskunta esitti 18. lokakuuta 2012 Euroopan lääkevirastolle pyynnön direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisesta menettelystä, joka koskee kaikkia enrofloksasiinia sisältäviä eläinlääkkeitä, jotka annetaan juomaveden mukana kanoille ja/tai kalkkunoille. Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin arvioimaan kanoja ja kalkkunoita koskevia käyttöaiheita, annostusohjelmia ja varoajoja, jotta kuluttajien turvallisuus sekä kanojen ja kalkkunoiden tehokas hoito voitaisiin varmistaa ja jotta voitaisiin vähentää riskiä, että enrofloksasiinia vastaan kehittyä mikrobilääkeresistenssi.

2. Käsittely

Tehoon liittyvät ongelmat

Kanat

Mykoplasmaalajit

Käyttöaiheen mykoplasmaalajit tueksi toimitettiin yksitoista lähdetä, joista kaksi oli vuoden 2000 jälkeiseltä ajalta. Suurimassa osassa tutkimuksia käytettiin kokeellista *M. gallisepticum* -inokulaatiota. Ne osoittavat, että enrofloksasiiniannos 10 mg painokiloa kohden vähensi kuolleisuutta ja sairastuneisuutta tehokkaasti ja että eristettyjen patogeenien määrä väheni enintään neljän viikon päästä inokulaatiosta. Yksi tutkimus osoitti myös, että valmisteiden jatkuva antaminen annoksella 10 mg

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

painokiloa kohden toimi paremmin kuin saman annoksen ajoittainen anto. Tuorein raportti (Reinhardt et al 2005)² osoitti, että enrofloksasiiniannos 10 mg painokiloa kohden ei häätänyt patogeeneja, ja kun lintuja rasitettiin kolme kuukautta ensimmäisen inokulaation jälkeen, *M. gallisepticum* aktivoitui uudelleen.

Kenttäolosuhteissa mykoplasma on tavallisesti osa sekainfektiota, joten tehoa kentällä voi olla vaikea osoittaa tämän käyttöaiheen osalta. Infektoituneet linnut saattavat jäädä kantajiksi, ja vaikka antibiootit voivatkin lievittää kliinisiä oireita ja leesioita, ne eivät eliminoi infektiota. Hallintaohjelmien tarkoitus on poistaa infektio siitoseläinkannasta.

Mykoplasmalajit kuuluvat harvoin tarkastus- tai seurantaohjelmiin, ja näyttöä laajalle levinneestä resistenssistä EU:ssa tai annoksen tehosta mykoplasmoosin hoidossa on vaikea saada. Kaksi toimitettua lähdettä osoitti, että vuonna 1993 enrofloksasiinin pienin kasvua estävä pitoisuus (MIC) *M. gallisepticum* -isolaatteja vastaan oli 0,0125–0,1 µg/ml ja *M. synoviae* -bakteeria vastaan 0,0125–0,8 µg/ml. Vuonna 1997 *M. gallisepticum* -isolaattien MIC-arvo oli 0,025–1,0 µg/ml ja *M. synoviae* -bakteerin 0,05–0,5 µg/ml. CLSI:n (Clinical Laboratory and Standards Institute) antama resistenssin raja-arvo on ≥ 2 µg/ml. Yksi raportti osoittaa, että *M. synoviae* -bakteerin MIC-arvojen yläraja nousi arvoon 2/4 µg/ml vuonna 2008 Alankomaissa, ja todettu resistenssi oli 11,7 prosenttia. Vaikka menetelmiä ei voi verrata suoraan, on näyttöä siitä, että herkkyys laskee ajan myötä. On merkille pantavaa, että enrofloksasiinin pitoisuudeksi kanojen keuhkoissa on johdonmukaisesti ilmoitettu 0,88 µg/g, kun kanojen saama enrofloksasiiniannos on ollut 10 mg painokiloa kohden. Tämä viittaa siihen, että sopivia mykoplasmalajeihin tehoavia pitoisuuksia ei saavuteta keuhkokudoksissa, kun MIC-arvo on ≥ 1 µg/ml.

Vaikka yksittäisissä kliinisissä tutkimuksissa on joitakin puutteita, käyttöaiheen *M. synoviae* ja *M. gallisepticum* tueksi kanoilla on esitetty riittävästi tietoja. Tietojen avulla ei voida perustella pitävästi ehdotettua annostusta kyseisiä mykoplasmalajeja varten. Vaikka mykoplasmaresistenssin kehittymisestä on näyttöä, nämä organismit kuuluvat harvoin tarkastusohjelmiin, ja todisteita EU:ssa laajalle levinneestä resistenssistä tai annoksen puutteellisesta tehosta on vaikea saada. Siksi riskiä on korostettava lisäämällä valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.5 varoitus siitä, että *M. synoviae* -bakteerin resistenssiä on havaittu EU:ssa. Lisäksi valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.4. on lisättävä varoitus siitä, että mykoplasmainfektioiden hoito ei välttämättä hävitä organismia.

A. paragallinarum

Käyttöaiheen *A. paragallinarum* tueksi toimitettiin kaksi tutkimusta. Toisessa tutkimuksessa käytettiin kokeellista infektiota ja toinen oli kenttätutkimus. Alle 8,3 mg painokiloa kohden oli erittäin tehokas annos, ja MIC-tutkimus osoitti, että *A. paragallinarum* on erittäin herkkä enrofloksasiinille. Vaikka kumpikin tutkimus on tehty noin 25 vuotta sitten, tiedot tukevat riittävästi käyttöaihetta *A. paragallinarum* ehdotetulla annoksella. Vaihtoehtoisia hoitoja ovat amoksisilliini, erytromysiini, tetrasykliinit ja sulfonamidit, joskin Aasiassa on raportoitu aminoglykosidi- ja makrolidiresistenssiä, joka saattaa siirtyä plasmidien välityksellä. Siksi on perusteltua pitää toissijaista hoitoa saatavilla.

P. multocida

Käyttöaiheen *P. multocida* tueksi toimitettiin yksi kenttätutkimus, jossa käytetty lääkeainepitoisuus oli 50 ppm. EU:n ulkopuolisia isolaatteja koskevia herkkyystestejä toimitettiin. Ne osoittivat, että MIC-arvo ja resistenssi ovat nousseet vähitellen kymmenen viime vuoden aikana. Yksi EU:ssa tehty tutkimus oli näiden päätelmien mukainen, joskin MIC₉₀ pysyi matalana: 0,03 µg/ml, vaihteluväli

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.

0,008–2 µg/ml (Wallman et al, 2007)³. Kaiken kaikkiaan tiedot osoittavat, että käyttöaihe *P. multocida* on perusteltu kanoilla ja kalkkunoilla, kun annos on 10 mg painokiloa kohden 3–5 vuorokauden ajan. Vaihtoehtoisia hoitoja ovat amoksisilliini, tetrasykliinit, makrolidit ja sulfonamidit. Sellyein ja muiden vuonna 2009 julkaisemassa raportissa⁴ sanotaan, että vaikka *P. multocida* -isolaatit ovat herkkiä useille yleisesti käytetyille mikrobilääkkeille, on havaittu merkittävää resistenssiä sulfonamideille, tetrasykliineille, ensimmäisen sukupolven kinoloneille ja aminoglykosideille. Lisäksi on otettava huomioon, että *P. multocida* aiheuttaa siipikarjassa akuuttia, vakavaa ja erittäin tarttuvaa tautia, joten toissijaisen hoidon saatavuus kyseistä patogeenia varten on perusteltua.

E. coli

Käyttöaiheen *E. coli* tueksi on toimitettu lukuisia tutkimuksia ja kirjallisuuslähteitä. Neljää tutkimusta lukuun ottamatta tutkimuksissa käytettiin kokeellista *E. coli* -infektiota. Tutkimukset tehtiin pääasiassa vuosina 1985–1998, eivätkä ne osoittaneet pitävästi, että teho oli paras mahdollinen, kun annos oli 10 mg painokiloa kohden. Altistuskannan MIC-arvo oli 0,06 µg/ml, jos arvo oli ilmoitettu. Kun nuorille broilereille annettu annos oli enintään 35,4 mg/kg, kuolleisuus ja eristettyjen *E. coli* -bakteerien määrä laskivat optimaalisesti. Vuosina 1997–1998 tehdyt kenttätutkimukset osoittivat, että lääkeainepitoisuus 50 ppm vähensi klinisiä oireita, mutta patogeeni ei tuhoutunut. Toinen EU:ssa tehty kenttätutkimus osoitti, että enintään 20,6 mg/kg:n annokset hillitsivät oireita, mutta eivät hävittäneet patogeenia. Kenttätutkimukset ovat yli 20 vuotta vanhoja, ja raportointi on vähäistä. Toinen tutkimus osoitti, että annos 12,52 mg painokiloa kohden kolmen päivän ajan hillitsi sairauden oireita, mutta ei hävittänyt patogeenia.

Kaksi tutkimusta, jotka tehtiin vuosina 1997 ja 2002, osoittivat, että kun linnuilla oli *E. coli* -infektio ja herkkyys oli alentunut (MIC = 0,5 µg/ml), enrofloksasiiniannoksen 10 mg painokiloa kohden teho laski. Kliiniset oireet eivät pysyneet yhtä hyvin hallinnassa ja yhdessä tutkimuksessa kuolleisuus oli noin 43 prosenttia.

Toisessa vuonna 2010 tehdyssä tutkimuksessa resistenssi ei siirtynyt kokeelliseen *E. coli* -infektioon aiemmin inokuloidusta moniresistentistä *E. coli* -bakteerista. Tosin resistenssi siirtyi yhteen *E. coli* -isolaattiin kanan luontaisesta bakteerikannasta.

Fluorokinoloneja pidetään erittäin tärkeinä mikrobilääkkeinä siipikarjan kolibasilloosin aiheuttaman sepsiksen ja kroonisten hengitystiesairauksien hoidossa, ja niille on vain muutama tehokas vaihtoehto, joten käyttöaihe on säilytettävä. Toimitetuista tiedoista ei kuitenkaan voida päätellä parasta mahdollista annosta kanojen *E. coli* -infektion hoitoon.

Kalkkunat

Kolme lähdeä toimitettiin perusteiksi sille, että enrofloksasiinin farmakokinetiikka kalkkunoilla on hyvin samankaltainen kuin kanoilla. Tietoja on vähän, mutta ne osoittavat, että pitoisuus keuhkoissa ja plasman C_{max}-arvo ovat vastaavia, mutta AUC on suurempi kalkkunoilla.

Mykoplasmalajit

Kaksi kokeellista tutkimusta ja yksi kenttätutkimus toimitettiin käyttöaiheen mykoplasmalajit tueksi kalkkunoilla. Näiden tutkimusten tekemisestä on kulunut vähintään 25 vuotta. Kenttätutkimuksessa luotiin toisinto odotettavissa olevasta tilanteesta eli sekainfektioista, johon liittyy mykoplasmalajeja. Tutkimukset osoittivat, että annos 10 mg painokiloa kohden viiden päivän ajan hillitsi klinisiä oireita

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

kentällä, mutta vain vähensi eristettyjen patogeeneiden määrää. Vakavissa kokeellisissa infektioiden annokset 35 ja 66 mg painokiloa kohden vähensivät kuitenkin kuolleisuutta ja patologisten löydösten vakavuutta.

Käyttöaiheen mykoplasmaalajit tueksi on riittävästi tietoa kalkkunoiden osalta, sillä kalkkunoita pidetään toissijaisena eläinlajina ja kanoja koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida.

P. multocida

Kalkkunoiden osalta käyttöaiheen *P. multocida* tueksi toimitettiin neljä kokeellista tutkimusta, joissa käytettiin useita eri annoksia. Kun annos oli niinkin pieni kuin 1,5 mg painokiloa kohden ja enintään 13,02 mg painokiloa kohden, kuolleisuus ja sairastuvuus vähenivät onnistuneesti. Kun kaikki tiedot otetaan huomioon, käyttöaihe *P. multocida* on hyväksyttävä kalkkunoilla, kun annos on 10 mg painokiloa kohden 3–5 vuorokauden ajan.

E. coli

Käyttöaiheen *E. coli* tueksi toimitettiin kaksi kokeellista tutkimusta ja kaksi kenttätutkimusta. Kenttätutkimukset olivat vanhoja, eikä tulosten voida katsoa tukevan annosta, sillä menetelmien ja raportoinnin laatu oli heikko. Tuoreemmassa laboratoriotutkimuksessa (2007), joissa simuloitiin kenttäolosuhteita, kalkkunoille annettiin enrofloxasiinia 10 mg painokiloa kohden viiden päivän ajan, mutta eristettyjen patogeeneiden määrää ei tutkittu. Kyseinen annos hillitsi sairauden oireita. Vuonna 2009 tehty kokeellinen tutkimus (jossa käytettiin herkkää *E. coli* -isolaattia) osoitti, että päiväannos 10 mg painokiloa kohden viiden päivän ajan piti sairauden kurissa tehokkaammin ja vähensi eristettyjen *E. coli* -bakteerien määrää tehokkaammin verrattuna kokonaisannokseen (50 mg painokiloa kohden), joka annettiin 20 tunnin kuluessa, kun *E. coli* -bakteeri havaittiin henkitorvessa neljä päivää hoidon alkamisen jälkeen.

Toimitetut tiedot eivät tue annostusohjelmaa pitävästi, mutta kun otetaan huomioon, että kolibasilloosi on hyvin yleinen sairaus kalkkunoilla ja että fluorokinolonit ovat sen tärkeä hoitomuoto, käyttöaihe ja annostusohjelma on pidettävä ennallaan asianomaisten valmistajien valmisteyhteenvedoissa.

Mikrobilääkeresistenssi kohdepatogeeneissa

Euroopassa on hyväksytty useita mikrobilääkkeitä kanojen ja kalkkunoiden kolibasilloosin hoitoon (apramysiini, klooritetrasykliini, kolistiini, difloksasiini, doksisykliini ja sulfadiatsiini + trimetopriimi), mutta patogeeneiden *E. coli* monilääkeresistenssi on johtanut siihen, että enrofloxasiinia käytetään laajasti. Yleensä fluorokinoloniresistenssi syntyy spontaanisti pistemutaatioiden vuoksi. Pistemutaatiot aiheuttavat aminohapon vaihtumista topoisomeraasin alayksiköissä *gyrA*, *gyrB*, *parC* tai *parE*, ulkokalvon poriinien ilmentymisen vähenemistä ja monilääke-effluksipumppujen yli-ilmentymistä.

Enrofloxasiinista käytettynä siipikarjan hengitystieinfektioissa tai sepsiksessä eristettyjä kohdepatogeeneja (*E. coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*) vastaan toimitettiin MIC-tiedot. Esitetyt tiedot osoittavat, että *E. coli* MIC-arvot ovat nousseet viimeisen 20 vuoden aikana ja että hyväksytty annostusohjelma ei välttämättä enää ole paras mahdollinen.

Kanojen ja kalkkunoiden *E. coli* -resistenssiksi ilmoitettu luku on alhainen Wallmanin vuonna 2007 tekemässä tutkimuksessa, jossa käytettiin kliinistä raja-arvoa ≥ 2 mg/l, ja resistenssiksi määritettiin enintään 4,6 prosenttia vuosien 2004–2005 isolaateissa. Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA) ja Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskuksen (ECDC) raportissa (2012)⁵ siprofloksasiiniresistenssin ilmoitettiin kuitenkin olevan kanoista saaduissa *E. coli* -isolaateissa

⁵ Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen ja Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskus: 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. Saatavana verkossa osoitteessa www.efsa.europa.eu/efsajournal

kohtalaista tai suurta (47 %). On pidettävä mielessä, että tämä resistenssiä koskeva luku perustuu ei-patogeenisten kantojen epidemiologisiin raja-arvoihin. De Jongin ja kumppaneiden artikkelissa⁶ (2012) viitataan EASSA-tutkimuksessa (European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals) kerättyihin EU-maiden tietoihin. *E. coli* klininen resistenssi siprofloksasiinille oli kanoilla 1,9 prosenttia vuosina 1999–2000. Luku nousi vuosina 2002–2003 ja oli 5,9 prosenttia vuosina 2005–2006. Artikkelissa todetaan, että vuosien 2005–2006 suuret arvot johtuivat Espanjan korkeasta resistenssitasosta (24 %), joka ei sisällynyt vuosien 1999–2000 raportteihin. Kyseisessä artikkelissa kliinistä resistenssiä arvioitiin käyttämällä CLSI:n (Clinical Laboratory and Standards Institute) antamaa siprofloksasiinin raja-arvoa ≥ 4 mg/l. *E. coli*n herkkyys siprofloksasiinille (epidemiologisen raja-arvon 0,06 mg/l perusteella) väheni: se oli 19,3 prosenttia vuosina 1999–2000 ja 33,5 prosenttia vuosina 2005–2006.

Resistenssiä seurattiin vuosina 2004–2009 käyttämällä pääasiassa Saksasta GermVet-tutkimuksessa vuonna 2008⁷ ja 2009⁸ sekä Germap-tutkimuksessa vuonna 2010⁹ kerättyjä tietoja eristetyn *E. coli*n herkkyydestä. Isolaatit kerättiin siipikarjan hengitystieinfektioista ja sepsiksistä. CLSI:n antamaa raja-arvoa ≥ 2 mg/l käytettiin. Broilereista, kalkkunoista ja munivista kanoista kerättiin yhteensä noin 2 000 isolaattia, jotka osoittivat, että MIC-vaihteluväli oli 0,015– ≥ 32 µg/ml ja resistenssi enintään 8,7 prosenttia. MIC₉₀-arvoksi määritettiin useimmissa lähteissä 0,5 µg/ml.

Tuoreessa italialaisessa Russon ja muiden tutkimuksessa (2012)¹⁰ kävi ilmi, että 30,34 prosenttia 89:stä kalkkunoista eristetystä *E. coli* -isolaatista (*E. coli* -lintupatogeeni, APEC) luokiteltiin resistenteiksi enrofloksasiinille ja 40,45 prosenttia kohtalaisen resistenteiksi, kun raja-arvo oli 2 µg/ml.

Enrofloksasiiniin liittyy pitoisuudesta riippuva bakterisidinen vaikutus, joten AUC_{0-24h}/MIC- ja C_{max}/MIC-suhdetta pidetään tehon indikaattoreina. On oletettu, että AUC_{0-24h}/MIC-suhde, joka on > 100 , ja C_{max}/MIC-suhde, joka on > 8 , ennakoivat fluorokinolonien kliinistä hoitotulosta.

Jatkuvasti juomaveden mukana annettuna (päiväannos 10 mg painokiloa kohden) enrofloksasiinin pitoisuus plasmassa tasapainotilassa (C_{ss}) oli $0,33 \pm 0,04$ µg/ml kalkkunoilla ja $0,56 \pm 0,13$ µg/ml kanoilla. Kun otetaan huomioon C_{ss}-arvojen vaihtelu yksilöiden välillä ja se, että enrofloksasiinin MIC₉₀-arvoiksi *E. coli*a vastaan ilmoitettiin useassa tutkimuksessa 0,5–1 µg/ml, vaikuttaa siltä, että MIC-arvon ylittäviä pitoisuuksia plasmassa ei saavuteta kaikissa yksilöissä kaikkia isolaatteja vastaan.

Kattava farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi toimitettiin. Se osoitti, että kun enrofloksasiinia annetaan 10 mg painokiloa kohden kerta-annoksena suun kautta ja *E. coli* -isolaatti on vähemmän herkkä (MIC-arvo 0,5 µg/ml), AUC/MIC oli kanoilla 28,8 ja kalkkunoilla 32,2. Kun otetaan huomioon enrofloksasiinin pitoisuus 0,84 µg/g infektiokohdassa (keuhkoissa) ja patogeeni on sama, C_{max}/MIC on paljon pienempi kuin kliininen ennustearvo 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.

Haritovan ja muiden tutkimus (2011)¹¹ osoitti, että kun *E. coli* O78/H12:lla infektoituja kanoja (MIC 0,01 µg/ml) hoidettiin kolmen päivän ajan enrofloxasiiniannoksella 10 mg painokiloa kohden tai 50 mg painokiloa kohden, kumpikin annos hillitsi oireita, mutta jopa 25 päivää infektion jälkeen patogeeneja eristettiin yhä pernasta ryhmässä, joka sai 50 mg painokiloa kohden, ja keuhkoista, maksasta, sydäimestä ja pernasta ryhmässä, joka sai 10 mg painokiloa kohden. Aiemmassa tutkimuksessa tämän O78/H12-patogeenikannan osalta pienimmäksi bakteerit tappavaksi pitoisuudeksi (MBC) määritettiin 0,06 µg/ml ja mutantteja estäväksi pitoisuudeksi (MPC) 4 µg/ml. Pitoisuusalue, jossa mutanttien valikoitumista tapahtuu ("mutant selection window"), on laaja eli 0,06–4 µg/ml, mikä tukee sitä, että patogeenikantaa ei saatu hävitettyä edes hoidolla, jossa käytettiin suurta enrofloxasiiniannosta.

Näiden valikoitumisalueiden lisäksi muutkin enrofloxasiinin ominaisuudet edistävät resistenttien kantojen valikoitumista. Esimerkiksi noin 25–35 prosenttia enrofloxasiinista metaboloituu missä tahansa aikapisteessä siprofloxasiiniksi, ja siprofloxasiinin pitoisuus on tällöin hoitoannosta pienempi. Tämä voi aiheuttaa resistenttien kantojen valikoitumista ja ristiresistenssiä.

Russon ja kumppaneiden tuoreessa tutkimuksessa (2012) mitattiin nykyaikaisilla tekniikoilla pitoisuutta plasmassa sen jälkeen, kun kalkkunoille oli annettu enrofloxasiinia juomaveden mukana jaksoittaisella annostuksella 10 mg painokiloa kohden. C_{max}-arvoksi määritettiin terveillä linnuilla noin 0,67 µg/ml ja *E. coli* -lintupatogeenilla infektoituneilla linnuilla 0,54 µg/ml. AUC₀₋₂₄-arvoksi määritettiin terveillä linnuilla 7,4 mg/h/l ja sairailta linnuilla 7,7 mg/h/l. *E. coli* -isolaattien MIC₅₀-arvo oli 1 mg/l ja MIC₉₀-arvo 32 mg/l, jolloin C_{max}/MIC- ja AUC/MIC-parametrit ovat paljon fluorokinolonien raja-arvoja pienempiä.

Mikrobilääkkeen anto juomavedessä lisää resistenssin valintapainetta, koska saanti ja sen myötä farmakokinetiikka vaihtelevat populaatiossa. Vaihtelua populaatiossa ja sairauden vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin on tutkittava, jotta annostusohjelmaa voitaisiin suositella. Kliiniseen vasteeseen vaikuttaa myös farmakodynaaminen vaihtelu (isännän vaste, kohdepatogeenin MIC-arvojen jakautuminen populaatiossa). Toutainin (2006)¹² mukaan antibioottien ihanteellisen annostusohjelman pitäisi olla "populaation annostusohjelma", jonka tarkoituksena on taata, että suurin osa (90 %) eläimistä tietyssä populaatiossa altistuu asianmukaisesti ja että tiettyjen yksilöiden liian vähäistä altistumista lääkkeelle rajoitetaan mahdollisuuksien mukaan, jolloin resistenssin kehittymisen riski pienenee.

Lisäksi viime aikoina on kehitetty farmakokineettisiä/farmakodynaamisia konsepteja, joissa hyödynnetään hypoteesia pitoisuusalueesta, jolla mutanttien valikoitumista tapahtuu. Niiden avulla selvitetään annostusohjelmaa, joka voi rajoittaa resistenttien organismien syntyä (Drlica & Zhao, 2007)¹³.

Siksi ehdotetaan, että on selvitettävä uutta annostusohjelmaa, jossa otetaan huomioon *E. coli* herkkyysprofiilin kehittyminen sen jälkeen, kun enrofloxasiini hyväksyttiin siipikarjalle, sekä uudet farmakokineettiset/farmakodynaamiset konseptit, joiden tarkoituksena on rajoittaa resistenssin syntyä kohdepatogeeneissa.

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

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.

Elintarvikevälikkeiden bakteerien mikrobilääkeresistenssi

Enrofloksasiinin aktiivinen metaboliitti siprofloksasiini luokitellaan erittäin tärkeäksi antibiootiksi ihmislääketieteessä.

Kolibakteeria, salmonellaa ja kampylobakteerilajeja koskevista tiedoista toimitettiin kattava katsaus. Tiedot oli saatu EU:n jäsenvaltioissa siipikarjan isolaateista vuosina 2002–2009.

E. coli

EU:n seurantaohjelmista kerätyt tiedot osoittivat, että *E. coli* enrofloksasiiniresistenssi vaihteli välillä 0–47 prosenttia sen mukaan, mistä EU:n jäsenvaltiosta isolaatit olivat peräisin. Heikentynyt herkkyys vaihteli noin 10 prosentista 50 prosenttiin. EFSA:n yhteenvetoraportin (2010)¹⁴ mukaan (epidemiologisten raja-arvojen perusteella määritetty) siprofloksasiiniresistenssi oli broilereiden *E. coli* -indikaattori-isolaateissa 29 prosenttia.

Tuoreessa italialaisessa Russon ja kumppaneiden tutkimuksessa (2012) kävi ilmi, että 30,34 prosenttia 89:stä kalkkunoista eristetystä *E. coli* -isolaatista (*E. coli* -lintupatogeeni, APEC) luokiteltiin resistenteiksi enrofloksasiinille ja 40,45 prosenttia kohtalaisen resistenteiksi, kun raja-arvo oli 2 µg/ml. Vaikka APEC-patogeenia pidetään yleensä ei-patogeenisena ihmisillä, on näyttöä siitä, että jotkin kannat voivat aiheuttaa zoonoosin riskin.

Kansanterveyden näkökulmasta tärkein *E. coli* koskeva huolenaihe on se, että resistenssigeenejä saattaa siirtyä siipikarjan kommensaalisista kolibakteereista ihmisten potentiaalisesti patogeenisiin bakteerikantoihin. *E. coli* tilanne muuttuu, sillä on saatu näyttöä siitä, että lihajalosteissa on siipikarjan kolibakteereja (CTX-M1), jotka tuottavat laajakirjoista beetalaktaamientsyymiä (ESBL), ja että ESBL CTX-M1 -infektiot yleistyvät ihmisillä. Vielä ei tiedetä, liittyykö enrofloksasiinin käyttö CTX-M1:n valikoitumiseen ja erittymiseen, mutta *E. coli*, jolla on ESBL-ominaisuus, voi myös olla resistentti fluorokinoloneille.

Salmonella-lajit

Toimitetut tiedot osoittavat, että 20 viime vuoden aikana toteutetut salmonellan hallintaohjelmat ovat vähentäneet ei-tyfoidisen salmonellan esiintyvyyttä siipikarjassa. Isoloiduissa kannoissa ei ilmennyt siprofloksasiiniresistenssiä. Heikentynyttä herkkyyttä (11,3–49,4 %) on havaittu vuosien ajan, kun raja-arvo on ≥ 4 µg/ml ja muiden kuin villien tyyppien MIC on $\geq 0,12$ µg/ml. EFSA:n vuonna 2010 laatiman yhteenvetoraportin mukaan 24 prosenttia munivien lintujen, siitoslintujen ja broilerien parvista saaduista salmonellalajien isolaateista oli epidemiologisten raja-arvojen perusteella resistenttejä siprofloksasiinille. ECDC:n, EFSA:n ja EMAN yhteisessä tieteellisessä lausunnossa¹⁵ salmonellan fluorokinoloniresistenssi määritettiin merkittäväksi kansanterveydelliseksi huolenaiheeksi, sillä siprofloksasiini on paras mikrobilääke ihmisten vakavien tai invasiivisten salmonellainfektioiden hoitoon. Lokakuussa 2012 Baytril 10 % -oraaliliuosta koskevan 34 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn (EMA/V/A/067) jälkeen valmisteyhteenvedosta poistettiin käyttöaihe salmonellainfektioiden hoito, sillä annostusohjelmalle ei ollut riittävästi tukea varsinkaan infektion hävittämisen osalta, ja siipikarjan salmonellan kansallisia hallintaohjelmia koskevan EU:n lainsäädännön mukaan mikrobilääkkeitä saa käyttää ainoastaan poikkeustapauksissa (asetus (EY) N:o 1177/2006). Siksi myös kohdepatogeeni salmonella on poistettava kaikkien niiden valmistajien valmisteyhteenvedoista, joita kyseinen lausuntopyyntömenettely koskee.

¹⁴ Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen ja Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskus: 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. Saatavana verkossa osoitteessa 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>

Kampylobakteeri

EFSan yhteenvetoraportin (2010) mukaan (epidemiologisten raja-arvojen perusteella määritetty) siprofloksasiiniresistenssi oli broilereiden *Campylobacter jejuni* -isolaateissa 47 prosenttia, joskin jäsenvaltioiden välillä on eroja.

Luangtongkumin ja muiden katsauksessa (2009)¹⁶ raportoitiin, että monissa EU:n jäsenvaltioissa on havaittu fluorokinoloniresistenssin tasaista kasvua kampylobakteeri-isolaateissa ja että 17–99 prosenttia tämän alueen ihmisistä ja eläimistä eristetyistä *Campylobacter*-kannoista oli resistenttejä fluorokinoloneille. Suurimmat resistenssitasot ilmoitettiin Espanjassa.

Kyseisessä katsauksessa todetaan, että useat tutkimukset ovat osoittaneet fluorokinolonille resistenttien mutanttien kehittyvän nopeasti kanoissa, joiden alkuperäinen infektion aiheuttaja on fluorokinolonille herkkä *C. jejuni* ja jotka ovat saaneet enrofloxasiinihoitoa. Mutanttipopulaatio säilyy edelleen, vaikka valintapaine poistuu, sillä gyrA-mutaatioiden aiheuttama fluorokinoloniresistenssi säilyy vakaana kampylobakteereissa ja sen soveltuvuus voi olla parempi. On käyty paljon keskustelua siitä, aiheuttaako kinoloniresistentti kampylobakteeri-infektio terveyshaittoja ihmisille. Evansin ja muiden tutkimuksessa (2009)¹⁷ todettiin, että Yhdistyneessä kuningaskunnassa ihmiset, joiden infektion aiheuttaja oli fluorokinoloniresistentti kampylobakteeri, eivät sairastuneet vakavammin kuin ne, joiden infektion aiheuttaja oli herkkä kampylobakteeri, vaikka mikrobilääkkeiden käyttö otetaan huomioon. Tutkimuksen laatijat eivät kuitenkaan maininneet, oliko tällä vaikutusta tietyissä haavoittuvissa alaryhmissä.

Eläinlääkekomitea (CVMP) arvioi julkisessa lausunnossa (2007)¹⁸, miten elintarvikeväälitteisten bakteerien, joiden fluorokinoloniresistenssi johtuu fluorokinolonien käytöstä elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävillä eläimillä, aiheuttamat infektiot vaikuttavat ihmisten terveyteen EU:ssa. Suositukset sisällytettiin eläinlääkekomitean strategiaan vuosille 2011–2015, ja asiaa käsiteltiin aiemmassa 35 artiklan mukaisessa menettelyssä, joka koski kaikkia elintarvikkeiden tuottamiseen käytettäville lajeille tarkoitettuja eläinlääkkeitä, joiden vaikuttava aine on kinoloni ja/tai fluorokinoli (EMA/V/A/049)¹⁹, sekä nykyisessä lausuntopyyntömenettelyssä.

Kohde-eläinlajien turvallisuus

Vuoden 2009 toleranssitiedot osoittavat, että kun 5–21 päivän ikäisille broilereille annettiin enrofloxasiinia 300 tai 600 mg painokiloa kohden kerran päivässä viiden päivän ajan, niillä ilmeni ripulia ja epänormaalia käyttäytymistä, kuten vastahakoisuutta liikkua, motorisen toiminnan heikkenemistä ja liikekoordinaation häiriöitä. Epänormaaleja löydöksiä ei paljastunut tutkittujen nivelten ja nivelerustojen pinnan palpoinnissa. Kvantitatiivinen histopatologinen tutkimus ei paljastanut

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, Møller Nielsen E, Møller Aarestrup F, Fussing V. Quinolone resistant *Campylobacter* infections: Risk factors and clinical consequences (2004) *Emerg Infect Dis* 10 (6) 1056–1063

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) (EMA/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

merkittäviä muutoksia tutkituissa nivelrustoissa, kun linnuille annettu annos oli enintään 100 mg painokiloa kohden päivässä. Annossidonnaisia poikkeavuuksia havaittiin reisiluun pään, reisiluun nivelnastojen ja sääriluun nivelnastojen leesioiden kokonaisindeksissä, kun linnut saivat ≥ 50 mg painokiloa kohden päivässä viiden päivän ajan. Marginaali, joka oli vähintään viisi kertaa suurempi kuin suositeltu annos, oli turvallinen.

Samojen tutkijoiden lisätutkimus osoitti, että kun 21 päivän ikäisiä broilereita hoidettiin enrofloksoasiinin hoitoannoksella ja hoidon kesto oli pidennetty (enintään 35 päivää), kasvavilla kanoilla ei ilmennyt niveltautia eivätkä kumulatiiviset vaikutukset aiheuttaneet toksisuutta.

Tämä antaa tietoa siitä, miten annostusohjelman muuttaminen voi vaikuttaa kohde-eläinlajien turvallisuuteen.

Varoajat

Luottamuksellisia ja julkaistuja tietoja toimitettiin, jotta voitaisiin muodostaa kuva siitä, miten jäämät poistuvat syötävistä kudoksista, kun enrofloksoasiinia sisältäviä suun kautta annettavia eläinlääkkeitä annetaan 10 mg painokiloa kohden päivässä viiden peräkkäisen päivän ajan kanoille ja kalkkunoille. Kumpaan laji koskevat käytettävissä oleva tiedot vaihtelevat melkoisesti sekä laadun että tuloksen osalta.

Monet toimitetuista tutkimuksista eivät noudattaneet nykyistä ohjeistusta, sillä jotkin myyntiluvan haltijat toimittivat ainoastaan yhteenvedon hallussaan olevista tiedoista eivätkä nimenneet yksityiskohtaisesti käytettyjä analyysimenetelmiä, menetelmän vahvistustietoja tai tietoja, jotka osoittavat analyyttien stabiiliuden eri matriiseissa, joita käytettiin näytteenoton ja analyysin välisen säilytyksen aikana tai näytteiden käsittelyn aikana. Nämä puutteet lisäävät toimitettujen tutkimusten vaihtelevien tulosten aiheuttamaa epävarmuutta. Toiset myyntiluvan haltijat toimittivat kuitenkin kyseiset tiedot, ja näiden yhtiöiden toimittamista tutkimuksista saatiin luotettavampaa tietoa, josta voidaan päätellä lihan varoaikojen pituus.

Vaikka toimitettuja tutkimuksia ei pidetä yhtäläisen luotettavina, eläinlääkekomitea yritti tehdä kaikkien toimitettujen tutkimusten kaikista tiedoista "yhdistetyn" tilastollisen analyysin ja havaitsi, että tätä menetelmää ei voida soveltaa, sillä tilastotieteelliset parametrit (määritetty Bartlettin, Shapiro-Wilkin ja yhteensopimattomuuteen liittyvän ANOVA-testin perusteella) poikkesivat merkittävästi normaalisuudesta ($p < 0,01$). Tiedot eivät toisin sanoen jakautuneet normaalisti eikä vaihtelu ollut homogeenista. Tiedoissa oli niin suurta vaihtelua, ettei niitä voida analysoida tällä tavalla, koska tutkimukset eivät olleet riittävän samanlaisia eikä tiettyjen tutkimusasetelmaan liittyvien seikkojen vaikutusta voitu ottaa huomioon tulosten tulkinnassa. Tällaisia seikkoja olivat seuraavat:

- Tutkimuksessa käytettyjen lintujen rotu: hitaasti kasvavat ja nopeasti kasvavat, erilainen aineenvaihdunta.
- Tutkimuksissa käytettyjen lintujen koko ja paino vaihtelivat huomattavasti eivätkä korreloineet kustakin tutkimuksesta lasketun WP:n pituuden kanssa.
- Antotapa: joissakin tutkimuksissa käytettiin letkuannostelua (joka parantaa annostelutarkkuutta mutta voi vaikuttaa aineen metaboliseen profiiliin, koska annos on bolusannos eikä jatkuva) ja joissakin lääke annettiin juomaveden mukana, kuten valmisteyhteenvedossa on täsmennetty (mikä voi aiheuttaa tulosten vaihtelevuutta, sillä toiset linnut juovat enemmän lääkettä sisältävää vettä kuin toiset, mutta tilanne vastaa paremmin kenttäolosuhteita).
- Joissakin tapauksissa käytettiin korjainkertoimia, jotka perustuivat analyysimenetelmän määritettyyn tarkkuuteen, ja joissakin tapauksissa ei.

- Suurimmasta osasta toimitetuista tutkimuksista ei raportoitu nykyisten vaatimusten mukaisesti, sillä raakatiedot, analyysimenetelmän vahvistustiedot ja varastointikestävyyttä koskevat tiedot puuttuivat.

Eläinlääkekomitea otti myös huomioon sen mahdollisuuden, että valmisteiden koostumuksissa oli merkittäviä eroja, jotka voisivat selittää aineenvaihduntaa ja poistumista koskevat erot mahdollisesti poikkeavan biologisen hyötyosuuden vuoksi. Kaikkien valmisteiden koostumusta pidetään kuitenkin hyvin samankaltaisena ja ne sisältävät samoja apuaineita. Kaikki valmisteet ovat vesiliuoksia ja sisältävät liuotusainetta, kuten kaliumhydroksidia tai etikkahappoa, ja säilöntäainetta, kuten bentsyylialkoholia, ja ne laimennetaan vedellä, joten mikään ei viittaa siihen, että koostumuserot selittäisivät erot tutkimusten välillä.

Tietojen vaihtelun vuoksi kanojen varoajaksi arvioidaan tutkimuksen mukaan 4–8 vuorokautta ja kalkkunoiden varoajaksi 4–13 vuorokautta. Eläinlääkekomitea sopi, että otetaan käyttöön varovaisimmat varoajat, jotka saatiin paremmin tehdyistä ja raportoiduista tutkimuksista. Niinpä kanojen varoaika on 7 vuorokautta ja kalkkunoiden 13 vuorokautta. Myös kirjallisuuslähteet tukevat näitä pitempiä varoaikoja. Tämä ehdotus varmistaa, että liha ja sisäelimet ovat turvallisia kuluttajille, kun kanoille ja kalkkunoille on annettu suositeltu annos eli 10 mg painokiloa kohden enrofloxasiinia sisältävää, juomaveden mukana annosteltavaa eläinlääkettä viiden peräkkäisen päivän ajan.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Kanoja koskevien käyttöaiheiden *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* ja *E. coli* sekä kalkkunoita koskevien käyttöaiheiden *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* ja *E. coli* tueksi on toimitettu tarpeeksi tietoja.

Käyttöaihe salmonellainfektioiden hoito on poistettava valmisteyhteenvedoista, sillä annostusohjelmaa tukevaa tietoa ei ole riittävästi etenkin infektion hävittämisen osalta, ja siipikarjan salmonellan kansallisia hallintaohjelmia koskevan EU:n lainsäädännön mukaan mikrobilääkkeitä saa käyttää ainoastaan poikkeustapauksissa (asetus (EY) N:o 1177/2006).

Sekä kanoilla että kalkkunoilla on havaittu se riski, että annos ei ole riittävä kohdepatogeenien ja erityisesti *E. coli* kannalta. On osoitettu, että MIC-arvot nousevat ja resistenssi lisääntyy EU:ssa. *E. coli* -infektioiden nykyisen annostusohjelman ei katsota tehoavan tai rajoittavan resistenssin muodostumista kyseisessä kohdepatogeenissa parhaalla mahdollisella tavalla. Annostusohjelman optimointi edellyttää uutta populaation farmakokineettistä/farmakodynaamista analyysiä, jotta *E. coli* herkkyysprofiiliin kehittyminen siipikarjassa enrofloxasiinin hyväksymisen jälkeen sekä uudet farmakokineettiset/farmakodynaamiset konseptit voitaisiin ottaa huomioon.

Kanojen varoajaksi on määritettävä 7 vuorokautta ja kalkkunoiden varoajaksi 13 vuorokautta, kun kanoille ja kalkkunoille on annettu suositeltu annos eli 10 mg painokiloa kohden viiden peräkkäisen päivän ajan.

Enrofloxasiinia sisältävien eläinlääkkeiden, jotka annetaan juomaveden mukana kanoille ja/tai kalkkunoille (ks. liite I), hyöty-riskisuhdetta pidetään myönteisenä edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III) ja että myyntilupia koskevia ehtoja noudatetaan (ks. liite IV), koska tarvitaan lisätietoa, jotta tämän lausuntopyyntömenettelyn perusteena olleet kansanterveydelliset kysymykset voitaisiin arvioida täysin.

Eläinlääkekomitean on arvioitava näiden ehtojen täyttämistä varten tuotetut tiedot, jotta voitaisiin säilyttää tässä lausuntopyyntömenettelyssä saavutettu EU:n yhtenäinen lähestymistapa ja koska näiden valmisteiden ihanteellisen annostusohjelman määrittäminen on tärkeää koko EU:ssa. Eläinlääkekomitean kantaa hyöty-riskisuhteesta arvioidaan uudelleen näiden ehtojen mukaisesti.

Perusteet valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- Eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että kanoja koskevat käyttöaiheet *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* ja *E. coli* sekä kalkkunoita koskevat käyttöaiheet *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* ja *E. coli* on säilytettävä.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että käyttöaihe salmonellainfektioiden hoito on poistettava valmisteyhteenvetoista, sillä annostusohjelmaa tukevaa tietoa ei ole riittävästi etenkin infektion hävittämisen osalta, ja siipikarjan salmonellan kansallisia hallintaohjelmia koskevan EU:n lainsäädännön mukaan mikrobilääkkeitä saa käyttää ainoastaan poikkeustapauksissa (asetus (EY) N:o 1177/2006).
- Eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että *E. coli* -infektioiden nykyisen annostusohjelman teho ei ole paras mahdollinen eikä se rajoita resistenssin muodostumista kyseisessä kohdepatogeenissa parhaalla mahdollisella tavalla.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että annostusohjelman teho ja kyky rajoittaa resistenssin kehittymistä kohdepatogeenissa on optimoitava ottaen huomioon *E. coli* -herkkyysprofiilin kehittyminen siipikarjassa enrofloxasiinin hyväksymisen jälkeen sekä uudet farmakokineettiset/farmakodynaamiset konseptit.
- Eläinlääkekomitea katsoi kanoista ja kalkkunoista saatujen jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella, että kanan lihan ja sisäelinten 7 päivän varoaika ja kalkkunan lihan ja sisäelinten 13 päivän varoaika on turvallinen.
- Eläinlääkekomitea piti enrofloxasiinia sisältävien eläinlääkkeiden, jotka annetaan juomaveden mukana kanoille ja/tai kalkkunoille (ks. liite I), hyöty-riskisuhdetta myönteisenä edellyttäen, että valmistetietoihin ja myyntiluvan ehtoihin tehdään muutoksia.

Eläinlääkekomitea on suositellut enrofloxasiinia sisältävien eläinlääkkeiden, jotka annetaan juomaveden mukana kanoille ja/tai kalkkunoille (ks. lausunnon liite I), myyntilupien muuttamista siten, että valmisteyhteenvetoihin, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään liitteessä III esitetyt muutokset.

Myyntilupien ehdot on esitetty liitteessä IV.

Liite III

Valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenvedo

Kaikkien valmisteiden olemassa oleva teksti korvataan seuraavalla tekstillä:

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Seuraavien enrofloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito:

Kanat

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

Kalkkunat

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

Kaikkiin valmisteisiin lisätään seuraava teksti:

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää ennaltaehkäisyyn.

Älä käytä, jos hoidettavassa parvessa tiedetään esiintyvän (fluoro)kinoloniresistenssiä tai -ristiresistenssiä.

.....

Kaikkiin valmisteisiin lisätään seuraava teksti:

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

.....

Mycoplasma spp -infektioiden hoito ei välttämättä häädä organismeja.

Kaikkiin valmisteisiin lisätään seuraava teksti:

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Sen jälkeen, kun enrofloksasiini hyväksyttiin siipikarjan hoitoon, *E.colin* herkkyys fluorokinoloneille on vähentynyt yleisesti ja resistenttejä organismeja on syntynyt. EU:ssa on ilmoitettu resistenssiä myös *Mycoplasma synoviae* -bakteereissa.

Kaikkien valmisteiden olemassa oleva teksti korvataan seuraavalla tekstillä:

4.9 Annostus ja antotapa

Kanat ja kalkkunat

10 mg enrofloksasiinia elopainokiloa kohden päivässä 3–5 peräkkäisen päivän ajan.

Hoidon kesto on 3–5 peräkkäistä päivää ja, jos kyseessä on sekainfektio tai krooninen progressiivinen muoto, 5 peräkkäistä päivää. Jos kliinistä edistystä ei tapahdu 2–3 päivässä, on harkittava herkkyydestiin perustuvaa vaihtoehtoista mikrobilääkehoitoa.

Muutetaan soveltuvien osien:

4.11 Varoajat

Kanat: Liha ja sisäelimet: 7 vuorokautta.

Kalkkunat: Liha ja sisäelimet: 13 vuorokautta.

Käyttö ei ole hyväksyttyä linnuilla, jotka tuottavat munia ihmisravinnoksi.

Ei saa käyttää munivia lintuja korvaavilla linnuilla 14 päivän aikana ennen munimisen aloittamista.

[Lisätään kaikkiin valmisteisiin ja muutetaan tarvittaessa:](#)

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kinoloni- ja kinoksaliinibakteerilääkkeet, fluorokinolonit

ATCvet-koodi: QJ01MA90.

5.1 Farmakodynamiikka

Antibakteerinen kirjo

Enrofloxasiini vaikuttaa useisiin gramnegatiivisiin bakteereihin, grampositiivisiin bakteereihin ja mykoplasmaalajeihin.

In vitro -herkkyys on osoitettu i) gramnegatiivisten lajien kuten *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* ja *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* kannoissa ja ii) *Mycoplasma gallisepticum* ja *Mycoplasma synoviae* -bakteerien kannoissa (ks. kohta 4.5.).

Resistenssityypit ja -mekanismit.

Fluorokinoloniresistenssin on ilmoitettu johtuvan viidestä syystä: (i) DNA-gyraasia ja/tai topoisomeraasi IV:tä koodaavien geenien pistemutaatiot, jotka aiheuttavat entsyymimuutoksia, (ii) lääkkeen läpäisevyyden muutokset gramnegatiivisissa bakteereissa, (iii) effluksimekanismit, (iv) plasmidivälitteinen resistenssi ja (v) gyraasia suojaavat proteiinit. Kaikki nämä mekanismit aiheuttavat bakteereiden herkkyuden vähenemistä fluorokinoloneja vastaan. Ristiresistenssi on yleistä fluorokinoloneihin kuuluvissa mikrobilääkkeissä.

Myyntipäällysmerkinnät:

[Muutetaan soveltuvin osin:](#)

8. VAROAIKA

Kanat: Liha ja sisäelimet: 7 vuorokautta.

Kalkkunat: Liha ja sisäelimet: 13 vuorokautta.

Käyttö ei ole hyväksyttyä linnuilla, jotka tuottavat munia ihmisravinnoksi.

Ei saa käyttää munivia lintuja korvaavilla linnuilla 14 päivän aikana ennen munimisen aloittamista.

Pakkausseloste:

Kaikkien valmisteiden osalta teksti korvataan seuraavalla tekstillä:

4. KÄYTTÖAIHEET

Seuraavien enrofloxasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito:

Kanat

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

Kalkkunat

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

Kaikkiin valmisteisiin lisätään seuraava teksti:

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää ennaltaehkäisyyn.

Älä käytä, jos hoidettavassa parvessa tiedetään esiintyvän (fluoro)kinoloniresistenssiä tai -
ristiresistenssiä.

.....

Kaikkien valmisteiden osalta teksti korvataan seuraavalla tekstillä:

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Kanat ja kalkkunat

10 mg enrofloxasiinia elopainokiloa kohden päivässä 3–5 peräkkäisen päivän ajan.

Hoidon kesto on 3–5 peräkkäistä päivää ja, jos kyseessä on sekainfektio tai krooninen progressiivinen
muoto, 5 peräkkäistä päivää. Jos kliinistä edistystä ei tapahdu 2–3 päivässä, on harkittava
herkkyystestiin perustuvaa vaihtoehtoista mikrobilääkehoitoa.

Muutetaan soveltuvien osien:

10. VAROAIKA

Kanat: Liha ja sisäelimet: 7 vuorokautta.

Kalkkunat: Liha ja sisäelimet: 13 vuorokautta.

Käyttö ei ole hyväksyttyä linnuilla, jotka tuottavat munia ihmisravinnoksi.

Ei saa käyttää munivia lintuja korvaavilla linnuilla 14 päivän aikana ennen munimisen aloittamista.

Kaikkiin valmisteisiin lisätään seuraava teksti:

12. ERITYISVAROITUKSET

Sen jälkeen, kun enrofloxasiini hyväksyttiin siipikarjalle, *E.colin* herkkyys fluorokinoloneille on
vähentynyt yleisesti ja resistenttejä organismeja on syntynyt. EU:ssa on ilmoitettu resistenssistä myös
Mycoplasma synoviae -bakteereissa.

.....

Liite IV

Myyntilupiin liittyvät ehdot

Kaikkien myyntiluvan haltijoiden on täytettävä seuraavat ehdot (ks. liite I):

- Kun otetaan huomioon EU:n seurantaohjelmissa havaittu *E. colin* herkkyysprofiilin kehittyminen siipikarjassa enrofloxasiinin hyväksymisen jälkeen, annostusohjelmaa on tarkistettava uusien tutkimusten pohjalta. Tutkimusten on katettava *E. colin* nykyinen herkkyys ja uudet farmakokineettiset/farmakodynaamiset konseptit, joiden tarkoituksena on rajoittaa resistenssin syntyä kohdepatogeeneissa.

Tältä osin kalkkunoita pidetään toissijaisena eläinlajina.

- Lisäksi myyntiluvan haltijoiden on toimitettava tieteelliset perusteet sille, että uusi annostusohjelma tehoaa valmisteyhteenvedossa jäljellä oleviin kohdepatogeeneihin.
- Jos kanojen ja/tai kalkkunoiden annostusohjelmaa muutetaan, on määritettävä riittävät varoajat nykyisen ohjeistuksen mukaisesti. Lisäksi on toimitettava muutettu ympäristöriskien arviointi, ja mahdolliset vaikutukset käyttäjien ja kohde-eläinlajien turvallisuuteen on arvioitava. Jos kalkkunoita koskeva varoaika ekstrapoloidaan kanojen jäämätutkimuksista, on lisättävä varmuuskerroin ja otettava huomioon, että enrofloxasiini poistuu kalkkunoista hitaammin kuin kanoista, kuten aiemmat jäämätutkimukset ovat osoittaneet.
- Kanojen ja kalkkunoiden hengitystiesairauden hoitoon käytettävien valmisteiden osalta on toimitettava uusi hyöty-riskisuhde.

Edellä mainitut tiedot on toimitettava eläinlääkekomitean arvioitaviksi viimeistään 3 vuoden kuluttua siitä, kun komissio on tehnyt tätä lausuntopyyntömenettelyä koskevan päätöksen.