

Anexa I

**Lista denumirilor, formelor farmaceutice, concentrațiilor
medicamentelor de uz veterinar, speciilor de animale, căilor
de administrare, solicitanților/titularilor autorizațiilor de
introducere pe piață în statele membre**

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Austria	Bayer Austria GmbH, Lerchenfelder Guertel 9-11 1160 Wien Austria	Baytril 100 mg/ml - Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Austria	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enrox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui (pui de carne, pui de carne de reproducție, pui de înlocuire), curcani
Austria	Pro Zoon Pharma GmbH, Karl Schoenherr Strasse 3 4600 Wels Austria	Enrozid TWS 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	Bayer SA-NV J.E. Mommaerts laan 14 1831 Diegem (Machelen) Belgia	Baytril 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Țările de Jos	Enroshort 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Enroveto 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Belgia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	Floxamax 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și iepuri
Belgia	HIPRA LABORATORIOS Avda. La Selva 135, 17170 Amer (Girona) Spania	Spectron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Unisol 100mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Belgia	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Germania	Enrotron 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Bulgaria	VET - PARTNERS Ltd. 25 Ivan Asen II Str. 4270 Parvomar Bulgaria	Полистар Енро	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte
Bulgaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	Квиноекс -10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Bulgaria	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	Квинокол орален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Bulgaria	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spania	Сиваквинол 10% орал	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Bulgaria	Asklep Farma Lyulin 7, bl. 711, mag. 3 Sofia 1324 Bulgaria	Роксацин БГ орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Bulgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii Str. Shumen 9700 Bulgaria	Енрофлоксацин 10% разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Bulgaria	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Germania	Байтрил 10% перорален разтвор	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Bulgaria	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Флоксацин 100 mg/ml концентрат за орален разтвор за пилета и пуйки	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar BV Metaalweg 8 5804 CG Venray Țările de Jos	Интерфлокс орален	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Cipru	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Germania	Baytril oral solution 10% for chickens (broilers and breeders) and turkeys	Enrofloxacin	10%	Soluție pentru uz oral	Orală	Pui (pui de carne și de reproducție), curcani
Cipru	Bayer Animal Health GmbH 51368 Leverkusen Germania	Baytril oral solution 0.5%	Enrofloxacin	0.5 %	Soluție pentru uz oral	Orală	Pui de carne, păsări de curte, curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Cipru	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	K-flox 100 mg/ml oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru uz oral	Orală	Pui și iepuri
Cipru	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Floxacin 100 mg concentrated solution for oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru uz oral	Orală	Pui și curcani
Republica Cehă	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	Enro-K 10% (w/v) perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Republica Cehă	Vétoquinol s.r.o., Zámečnická 411, 288 02 Nymburk Republica Cehă	ENROBIOFLOX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne, viței alăptați și porci
Republica Cehă	INTERSIGN Pechačkova 5, 150 00 Prague 5 Republica Cehă	ENROFLOXAN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne, viței alăptați și porci
Republica Cehă	Pharmagal spol. s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra Republica Slovacă	ENROGAL 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Porci, viței, pui (pui de carne), curcani
Republica Cehă	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 100 mg/ml, perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE / SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Republica Cehă	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	FLOXACIN 100 mg/ml, concentrat pro přípravu perorálního roztoku pro kura domácího a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani
Republica Cehă	Ceva Animal Health Slovakia, spol s.r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Republica Slovacă	QUINOEX 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne, curcani
Republica Cehă	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spania	ROXACIN 100 mg/ml perorální roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Republica Cehă	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	SPECTRON 100 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůty	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Republica Cehă	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	UNISOL 100 mg/ml perorální roztok pro podání v pitné vodě pro kuřata a krůt	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Danemarca	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Germania	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Danemarca	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Germania	Baytril Vet	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte, fără cele ouătoare
Estonia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Estonia	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spania	Ganadexil Enrofloxacină	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Estonia	Vetoquinol Biowet Sp. Z.O.O., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Bovine (viței), porci, pui (pui de carne), pisici, câini
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS, Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi, Harjumaa, Estonia	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte
Franța	Bayer Sante 220 Avenue de la Recherche 59120 Loos Franța	BAYTRIL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, curcani și iepuri
Franța	Virbac 1ere Avenue 2065 M L I D 06516 Carros Cedex Spania	TENOTRYL 10 % solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Franța	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	LANFLOX 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Franța	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	KARIFLOX 10 % solution buvable pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Franța	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	QUINOFLOX 10% solution buvable	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Franța	Sogeval 200 Avenue De Mayenne Zone Industrielle Des Touches 53000 Laval Franța	ENROVAL 10 % solution buvable pour volailles	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne, pui de înlocuire, pui de carne de reproducție) și curcani
Franța	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	SPECTRON 100 MG/ML solution pour utilisation dans l'eau de boisson pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Franța	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	NYOFLOX 100 MG/ML solution pour administration dans l'eau de boisson pour poulets et lapins	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne, pui de înlocuire, pui de carne de reproducție) și iepuri
Germania	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Germania	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Germania	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Lanflox 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Germania	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Germania	Enrotron 100 mg/ml oral solution for chicken and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Germania	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Germania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui (pui de carne, animalele părinți ale puilor de carne, puici), iepuri
Germania	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Țările de Jos	Enro-Sleecol	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Germania	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	Enro-K 10 %	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Germania	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Unisol 100 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Germania	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Germania	Enrobioflox 100 mg/ml Lösung	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Germania	bioptivet Tierarzneimittel GmbH & Co. Im Landwehrwinkel 22 59073 Hamm Germania	Enroflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Grecia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Germania	BAYTRIL 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Grecia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Germania	BAYTRIL 0,5	Enrofloxacin	5 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Grecia	VIRBAC SA, 13e Rue LID BP 27 06511 Carros cedex Franța	FLOXATRIL	Enrofloxacin	100 mg/m	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Grecia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	ENROFLOXACIN 10%	Enrofloxacin	100 mg/m	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Grecia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	FLEXIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Grecia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	LEVOFLOK	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Grecia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	AMIPLUS	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și iepuri

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Grecia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	SPECTRON	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și curcani
Grecia	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spania	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Ungaria	Bayer Hungária Kft, Alkotás u. 50. 1123 Budapest Ungaria	Baytril 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Ungaria	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Porcine, bovine (viței), pui de carne, câini, pisici
Ungaria	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungaria	Enrocin 10% oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani
Ungaria	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spania	Enroveto 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui
Ungaria	VMD Állatgyógyászati Kft. Köszraktár u. 22/b. 1093 Budapest Ungaria	Enroveto-20 belsőleges oldat	Enrofloxacin	200 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui, porci și curcani
Ungaria	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Ungaria	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Floxacin 100 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani
Ungaria	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2., 1126 Budapest, Hungary	Ganadexil Enrofloxacin belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Ungaria	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	Kariflox 10% belsőleges oldat házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Ungaria	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	LANFLOX 100 mg/ml oldat ivóvízbe keveréshez házityúk és pulyka részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Ungaria	TolnAgro Kft. Rákóczi u. 146. 7100 Szekszárd, Ungaria	Neoflox 10% belsőleges oldat házityúk (brojler csirke) és házinyúl számára	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Ungaria	Novimed Kft., Kiss Ernő u. 3. P+P Kereskedőház 1046 Budapest, Ungaria	Novicen Flox belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui
Ungaria	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungaria	Quinoex 10 belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Ungaria	CEVA-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest, Ungaria	QUINOFLOX 100 mg/ml belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Ungaria	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Spectron 100 mg/ml belsőleges oldat csirkék és pulykák részére	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Ungaria	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spania	Syvaquinol 10% belsőleges oldat	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Irlanda	Bayer Limited, The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18 Irlanda	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enrox Oral Solution 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui (pui de carne, pui de carne de reproducție, pui de înlocuire), curcani
Irlanda	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spania	Lanflox 100 mg/ml Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III, 98-7a, 08028 Barcelona Spania	Unisol 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	ENRO-K 10% Oral Solution	Enrofloxacin	10 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Irlanda	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	Kariflox 10% Oral Solution for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	10 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	Floxamax Enrofloxacin 10% Concentrate for Oral	Enrofloxacin	10 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Spectron 100 mg/ml Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel Țările de Jos	Enro-Sleecol 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Germania	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Irlanda	HCS bvba, H. Kennisstraat 53, 2650 Edegem, Belgia	Enrofloxacin HCS 100 mg/ml oral solution for chickens and turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Italia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Spectron 100 mg/ml concentrate for oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Italia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Unisol 10% oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Italia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	Cevaflox 100 mg/ml oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Italia	DOX-AL Italia S.p.A. Largo Donegani 2 20121 Milano Italia	Floxadox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, curcani, bibilici, rațe, fazani, prepelițe, iepure
Italia	Virbac SA Rue 13eme Rue 06511 Carros Cedex, Franța	Floxatril	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Italia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Quinoflox 100 mg/ml solution for use in drinking water, chicken and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, iepuri
Italia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Levoflok 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, iepuri
Italia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	K-Flox oral solution for broilers and rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, iepuri
Italia	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	Floxavex	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Italia	Bayer Viale Certosa 130 20156 Milano Italia	Baytril 10% O.L.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, curcani, iepuri

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Letonia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Letonia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Spectron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Letonia	Vet Line SIA Mazā Rāmavas 2, Valdlauči, Ķekavas novads, Letonia	Interflox Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Letonia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Letonia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spania	Roxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui
Letonia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Viței, porci, câini, pisici, pui (pui de carne), porumbei
Lituania	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spania	E-FLOX, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Lituania	Vetoquinol Biowet Sp. Z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	ENROBIOFLOX 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, bovine, porcine, porumbei, câini și pisici
Lituania	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungaria	ENROCIN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Lituania	PPHU "INEX" Partnership, ul. Białostocka 12, 11-500 Giżycko Polonia	ENROFLOXAN 10%, geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, curcani, porumbei, bovine, porcine, câini și pisici
Lituania	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	ENROXIL 100 mg/ml geriamasis tirpalas paukščiams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte
Lituania	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	QUINOFLOX 100 mg/ml geriamasis tirpalas	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Lituania	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	SPECTRON 100 mg/ml tirpalas girdyti su geriamuoju vandeniu vištoms ir kalakutams	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Luxemburg	Bayer Belgium J.E. Mommaertslaan 14 B-1831 Diegem (Machelen) Belgia	Baytril 10% solution orale	Enrofloxacin	10 g/100ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Luxemburg	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Floxacin 100 mg/ml solution orale pour poulets et dindes	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
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	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Malta	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spania	Ganadexil Enrofloxacin	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Malta	Laboratorios Syva, s.a.u., Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spania	Syvaquinol 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte
Malta	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	Floxavex Oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Malta	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Hipralona Enro-S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Malta	Aerden L V.M.D Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgia	Enroveto-20	Enrofloxacin	200 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Malta	Romvac Co.S.A., 7 Soseaua Centurii, Voluntari, IF-077190 România	Enrofloxarom 10% solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Malta	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovacia	Enrogal oral solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Țările de Jos	Bayer B.V. Animal Health Division Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Țările de Jos	Baytril 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Țările de Jos	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enrox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Țările de Jos	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	Kariflox 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Țările de Jos	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Lanflox 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Țările de Jos	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	Floxamax 10% orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Țările de Jos	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Germania	Enrotron 100 mg/ml orale oplossing	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Polonia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy "Vetos-Farma" Sp. z o.o., ul. Dzierżonowska 21, 58-260 Bielawa Polonia	Enrofloksacyna 10% płyn, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Polonia	Biowet Puławy Sp. z o.o. ul. Arciucha 2, 24-100 Puławy Polonia	Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	50 mg/ml	Soluție orală	Orală	Bovine, porci, câini, pui, curcani și porumbei
Polonia	Biofaktor Sp. z o.o., ul. Czysta 4, 96-100 Skierniewice, Polonia	Enrofloxan 10% roztwór, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla świń, kur i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru utilizare în apa de băut	Orală	Porci, pui (pui de carne și găini ouătoare) și porumbei
Polonia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spania	Roxacin 10% oral solution, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui
Polonia	Przedsiębiorstwo Wielobranżowe VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin, Polonia	Enrocin 10% Oral, enrofloksacyna 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur i gołębi	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Soluție orală	Orală	Pui și porumbei
Polonia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6, 05-651 Drwalew, Polonia	ENROFLOKSACYNA 10%, enrofloksacyna 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, curcani și porumbei

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z.o.o., ul. Kosynierów Gdyskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui, bovine, porci, câini, pisici și porumbei
Polonia	Scan Vet Poland Sp. z o.o. Skierszowo, ul. Kiszowska 9, 62-200 Gniezno Polonia	Scanoflox 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani (pui de carne); porumbei care nu sunt destinați consumului uman
Polonia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	Quinoex-10, 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Polonia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Unisol 10% roztwór doustny do podania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Polonia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	ENRO-K roztwór doustny	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Polonia	MEDIVET S.A., ul. Szkolna 17, 63-100 Śrem Polonia	MEDOXIL ORAL 100 mg/ml roztwór doustny dla kur i królików	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și iepuri
Polonia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Floxacin 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu doustnego dla kur i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Polonia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Spectron 100 mg/ml roztwór do podawania w wodzie do picia dla kurcząt i indyków	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Polonia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Quinoflox	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne, pui de înlocuire, pui de carne de reproducție), iepuri
Polonia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10% Oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui
Portugal	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Quinoflox 100 mg/ml solução para administração na água de bebida para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne, pui de înlocuire, pui de carne de reproducție) și iepuri
Portugal	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Levoflok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos (niflox)	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Portugalia	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	K-Flok 100 mg/ml solução oral para frangos de carne e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui - pui de carne și iepuri

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Portugalia	VETLIMA - Soc. distribuidora de produtos agro-pecuários, LDA Av. 5 de Outubro, 35-3º Esq. 1050-047 Lisboa Portugalia	Vetaflox 100 mg/ml solução oral para frangos de engorda e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Portugalia	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 Portugalia	Prodirox 100 mg/ml solução oral para frangos e coelhos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Portugalia	ESTEVE FARMA, LDA Av. Do Forte 3 - Edifício Suécia II, Piso 4A 2794-044 Carnaxide Portugalia	ALSIR 100 mg/ml solução oral para frangos, galinhas e perus	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Portugalia	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugalia	Baytril 10% sol. oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui
Portugalia	Calier Portugal, S.A Centro Empresarial Sintra Estoril II, Ed. C, R. Pé do Mouro Estrada de Albarraque 2710-335 Sintra Portugalia	Roxacin oral, enrofloxacin 100 g/l solução oral	Enrofloxacin	100 g/ 1L	Soluție orală.	Orală	Pui (pui de carne)
Portugalia	Representagro – Representações LDA Estrada da Lapa 1, 2665-540 Venda do Pinheiro, Portugalia	COLMYC-P solução oral 10% para frangos de carne	Enrofloxacin	10 g/100ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Portugalia	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spania	ACROLIN 10 solução oral para frangos de carne	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui de carne
Portugalia	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Floxacin 100 mg/ml concentrado para solução oral, para frangos e perús	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani
România	INVESA C/ Esmeralda 19-21 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spania	Ganadexil Enrofloxacină	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte
România	S.C. Romvac Company S.A. Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari România	Enrofloxarom 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
România	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. Str. Stadionului nr. 1, Oltenita România	Enroflox lich. 10%	Enrofloxacin	100 mg/g	Soluție orală	Orală	Păsări de curte și porci
România	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Germania	Baytril 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
România	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spania	Enrovet 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
România	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
România	Laboratorios Syva, s.a.u, Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon Spania	Syvaquinol 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte
România	Lavet Pharmaceuticals Ltd., Ottó u. 14., 1161 Budapest, Ungaria	Enrocin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
România	Hipra Laboratorios Avda. La Selva, 135, 17170 Amer (Girona) Spania	Hipralona Enro S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui)
România	S.C.MARAVET SRL 9 Europa, Baia Mare România	Anka-floxacin 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
România	UNIVERSAL PHARMA Gran Via Carlos III 98-7a 08028-Barcelona Spania	Lanflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
România	CEVA SANTE ANIMALE ZI Très le Bois - BP 372 22603 Loudeac Cedex Franța	Quinoex 10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne, găini reproducătoare, curcani, curcani pentru reproducere)
România	DELOS IMPEX' 96 SRL Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, România	Enrodem 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte, porci

Statul membru al UE / SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
România	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Quinoflox 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte, iepuri
România	Vetoquinol Biowet Sp. Z.o.o., ul. Kosynierów Gdynskich 13-14, 66-400 Gorzów Wlkp., Polonia	Enrobioflox 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne), bovine (viței), porci
România	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principală nr. 944 Filipești de Pădure, Jud. Prahova, România	Enrofloxacină 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Viței, miei, iezi, purcei, păsări de curte, câini, pisici
România	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Floxacin 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Slovacia	Pharmagal spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovacia	Enrogal 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru utilizare în apa de băut	Orală	Porci, viței, miei, iezi, păsări de curte (pui și curcani)
Slovacia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	Enroxil 10 % sol. ad us.vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Slovacia	Ceva Animal Health Slovakia, spol s r.o., Račianska 77, 831 02 Bratislava, Slovacia	Quinoex 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Slovacia	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spania	Roxacin 100 mg/ml perorálny roztok	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui
Slovacia	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	Spectron 100 mg/ml roytok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morkz	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Slovacia	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Unisol 100 mg/ml perorálny roztok na použitie v pitnej vode pre kurčatá a morky	Enrofloxacin	100 mg	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Slovenia	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenia	BAYTRIL 10 % peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Slovenia	Krka d.d. Novo mesto, Šmarjeska cesta 6 8501 Novo Mesto Slovenia	ENROX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
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	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Slovenia	GENERA SI d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana Slovenia	VETOFLOR 10% peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Slovenia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne Franța	QUINOFLOX 100 mg/ml peroralna raztopina	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Spania	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha nº 30, 24192 León Spania	QUINOVET F	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Spania	Labiana Life Sciences, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial 08228 Tarrassa Spania	KIN-O-FLOX	Enrofloxacin	100 g/1 l	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne)
Spania	MEVET S.A.U. Polígono Industrial El Segre, P. 410. 25191 Lérida Spania	ENROVALL ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne)
Spania	Laboratorios Calier S.A., C/Barcelones, 26 (Pla del Ramassa), 08520 Les Franqueses del Valles, Barcelona Spania	ROXACIN SOLUCION ORAL	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne)
Spania	Laboratorio JAER. C/Barcelona 411. 08620 Sant Vicenc del Horts, Barcelona Spania	SORANOX	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui și curcani
Spania	DIVASA - FARMAVIC, S.A. Ctra Sant Hipolit Km 71 08503 Gurb-Vic Barcelona Spania	ENROVET 10%	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
Spania	POLICHEM, S.A. Ctra Reus- Cambrils, Km 3. 43206 Reus. Tarragona Spania	POLISTAR	Enrofloxacin	100 g/l	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Spania	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19. 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spania	FENUTIN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne)
Spania	CHEMO IBÉRICA, S.A. Gran Vía Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spania	ENROFLOXACINO CHEMO 100 mg/ml	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne)
Spania	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades, 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	CONFLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui (pui de carne)
Spania	Industrial Veterinaria S.A. Esmeralda, 19 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona Spania	Ganadexil enrofloxacin solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Spania	Laboratorios Karizoo S.A., Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12, 08140 Caldes de Montbui, Barcelona Spania	K-FLOX 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Spania	Universal Farma, S.L., Gran Via Carlos III 98 - 7a, 08028 Barcelona Spania	Enrofloxacin Universal 100 mg/ml solucion oral para pollos y conejos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Pui - pui de carne și iepuri
Spania	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	FLOXAVEX 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	10 % w/v	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Spania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	FLOXACIN 100 mg/ml concentrado para solucion oral pollos y pavos	Enrofloxacin	100 mg/ml	Concentrat pentru soluție orală	Orală	Pui și curcani
Spania	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	AQUAFLOX 100 mg/ml solucion para administracion en agua de bebida	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apa de băut.	Orală	Pui (pui de carne, pui de înlocuire, pui de carne de reproducție) și iepuri
Spania	Laboratorios Syva, s.a.u., Avenue Parroco Pablo Diez 49-57, 24010 Leon, Spania	SYVAQUINOL 10% oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne)
Spania	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus - Vinyols Km 4,1 Riudoms 43330 (Tarragona) Spania	COLMYC-C	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Păsări de curte (pui de carne și curcani pentru îngrășare), iepuri
Spania	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135, 17170 - Amer (Girona) Spania	HIPRALONA ENRO- S	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Păsări de curte (pui de carne și curcani pentru îngrășare), iepuri
Spania	Laboratorios Maymo, S.A., Via Augusta 302, 08017 Barcelona Spania	QUIMIOCOLI	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne)
Spania	LABORATORIOS E INDUSTRIAS IVEN, S.A. C/Luis I 56 28031 Madrid Spania	FLOXACIVEN	Enrofloxacin	10 g/100ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
Spania	LABORATORIOS DR ESTEVE Avda. Madre de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona Spania	ALSIR 10% solucion oral	Enrofloxacin	10 g/100 ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne, pui de înlocuire, pui de reproducție) și curcani
Spania	CENAVISA, S.A., Cami Pedra Estela s/n, 43205 Reus (Tarragona) Spania	FLOXICEN	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne)
Spania	Laboratorios Serra Pamies, S.A. Crta de Castellvell, 24 43206 Reus (Tarragona) Spania	E-FLOX solucion oral	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală pentru a fi administrată în apa de băut	Orală	Păsări de curte (pui de carne)
Spania	CEVA SALUD ANIMAL, Carabela La Niña 12, 5 ^a 08017 Barcelona Spania	QUINOEX-10	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Păsări de curte (pui de carne și pui de carne de reproducție)
Suedia	Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Germania	Baytril vet.	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție pentru utilizare în apă	Orală	Păsări de curte
Suedia	aniMedica GmbH, Im Südfeld 9, 48308 Senden-Bosensell Germania	Enrotron	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
United Kingdom	Bayer plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury RG14 1JA Berkshire Regatul Unit	Baytril 10% Oral Solution	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
United Kingdom	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	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul / titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare	Speciile de animale
United Kingdom	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Lanflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani
United Kingdom	Global Vet Health S.L. C/Capcanes, 12-bajos Poligono Agro-Reus 43206-Reus Tarragona Spania	Quinoflox 100 mg/ml Solution for Use in Drinking Water, Chicken and Rabbits	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui Iepuri
United Kingdom	Vetpharma Animal Health S.L., Les Corts 23, 08028 Barcelona Spania	Unisol 100 mg/ml Oral Solution for use in Drinking Water for Chickens and Turkeys	Enrofloxacin	100 mg/ml	Soluție orală	Orală	Pui și curcani

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului, etichetării și prospectelor

Rezumat general al evaluării științifice pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin enrofloxacină pentru administrare în apa de băut la pui și/sau la curcani (vezi Anexa I)

1. Introducere

Enrofloxacină este un agent chimioterapeutic sintetic din clasa derivaților fluorochinolonici ai acidului carboxilic. Acesta prezintă activitate antibacteriană împotriva unui spectru larg de bacterii gram-negative și gram-pozitive. Activitatea sa bactericidă inhibă ADN-giraza bacteriană. Enrofloxacină este numai pentru uz veterinar. Fluorochinolonele sunt recunoscute ca fiind antimicrobiene veterinare de importanță majoră în tratamentul septicemiei colibacilare și al bolii respiratorii cronice la păsările de curte.

Medicamentele de uz veterinar sub formă de soluții orale conțin 50 mg, 100 mg sau 200 mg enrofloxacină per ml pentru utilizare în apa de băut. Toate produsele se administrează la doza de 10 mg enrofloxacină per kg greutate corporală (GC).

Ca urmare a procedurii de sesizare (EMA/V/A/067) în temeiul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE, toate informațiile referitoare la produs pentru produsul „pionier” „Baytril 10% Oral Solution” și denumirile asociate au fost armonizate printr-o decizie a Comisiei din 8 octombrie 2012 ¹.

În cursul procedurii de sesizare în temeiul articolului 34 menționate anterior pentru Baytril 10% soluție orală și denumirile asociate, a devenit evident că unele dintre indicațiile pentru utilizarea la speciile țintă pui și curcani nu erau în concordanță cu principiile utilizării responsabile a medicamentelor antimicrobiene de uz veterinar și, prin urmare, aceste indicații au fost eliminate din informațiile referitoare la produs armonizate. În plus, CVMP a concluzionat că nu există date suficiente pentru a optimiza regimul de dozare pentru tratamentul *Escherichia coli* la pui și/sau la curcani.

De asemenea, Regatul Unit a remarcat că perioadele de așteptare pentru soluțiile orale care conțin enrofloxacină variază la nivelul statele membre de la 3 până la 15 zile pentru pui și de la 3 până la 13 zile pentru curcani; din acest motiv, la 18 octombrie 2012, Regatul Unit a prezentat Agenției Europene pentru Medicamente o notificare de sesizare în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin enrofloxacină pentru administrarea în apa de băut la pui și/sau la curcani. S-a solicitat Comitetului pentru medicamente de uz veterinar (CVMP) să analizeze indicațiile, regimurile de dozare și perioadele de așteptare pentru pui și curcani pentru a garanta siguranța consumatorului, eficacitatea tratamentului la pui și curcani, precum și pentru a reduce riscul de dezvoltare a rezistenței antimicrobiene la enrofloxacină.

2. Dezbateri

Aspecte de eficacitate

Pui

Mycoplasma spp

În susținerea indicației pentru *Mycoplasma* spp au fost prezentate 11 referințe, două dintre acestea fiind mai recente decât anul 2000. Majoritatea studiilor au utilizat o inoculare experimentală cu *M. gallisepticum*. Acestea au dovedit că 10 mg/kg GC enrofloxacină au fost eficiente în reducerea mortalității și a morbidității și că a existat o reducere a reizolării agentului patogen timp de până la

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

4 săptămâni după inoculare. De asemenea, un studiu a demonstrat că administrarea continuă a produsului la doza de 10 mg/kg GC a fost mai bună decât administrarea intermitentă a aceleiași doze. Cel mai recent raport (Reinhardt et al 2005)² a demonstrat că, chiar și în cazul tratamentului cu enrofloxacină la doza de 10 mg/kg GC, agentul patogen nu a fost eradicat, iar când păsările au fost supuse la stres pe o perioadă de până la 3 luni după inocularea inițială, *M. gallisepticum* s-a reactivat.

În condiții de teren, *Mycoplasma* face parte de obicei dintr-o infecție mixtă, prin urmare poate fi dificil să se demonstreze eficacitatea pentru această indicație. Odată infectate, păsările pot rămâne purtătoare și, cu toate că antibioticele pot diminua semnele clinice și leziunile, acestea nu elimină infecția. Programele de control au ca scop eliminarea infecției de la animalele de reproducție.

Mycoplasma spp sunt rareori incluse în programele de supraveghere și de monitorizare și sunt dificil de găsit dovezi privind extinderea rezistenței în Uniunea Europeană sau lipsa de eficacitate a dozei în tratamentul micoplasmozelor. Au fost prezentate două referințe care au arătat că, în 1993, concentrația minimă inhibitoare (CMI) de enrofloxacină pentru izolatele de *M. gallisepticum* a fost de 0,0125-0,1 µg/ml și pentru *M. synoviae* a fost de 0,0125-0,8 µg/ml, iar în 1997, CMI pentru izolatele de *M. gallisepticum* a fost de 0,025-1,0 µg/ml și pentru *M. synoviae* a fost de 0,05-0,5 µg/ml. Pe baza valorii critice a rezistenței ≥ 2 µg/ml determinată de Clinical Laboratory and Standards Institute (Institutul pentru Standarde Clinice și de Laborator, CLSI), un raport arată că limita superioară a CMI pentru *M. synoviae* a crescut în continuare la 2/4 µg/ml în 2008, în Țările de Jos fiind remarcată o rezistență de 11,7 %. Deși metodele nu pot fi comparate direct, există dovezi privind apariția unei scăderi a sensibilității în timp. Trebuie remarcat că, în plămânii păsărilor, au fost raportate constant niveluri de enrofloxacină de 0,88 µg/g după ce puilor le-a fost administrată enrofloxacină la doza de 10 mg/kg GC. Aceasta ar indica faptul că la un CMI ≥ 1 µg/ml nu se ating niveluri adecvate în țesutul pulmonar pentru a fi eficace împotriva *Mycoplasma* spp.

Cu toate că există unele deficiențe în studiile clinice individuale, au fost prezentate date suficiente pentru a susține indicațiile pentru *M. synoviae* și *M. gallisepticum* la pui. Datele nu justifică în mod convingător doza propusă împotriva speciilor de *Mycoplasma* menționate. Cu toate că există o serie de dovezi privind dezvoltarea rezistenței la *Mycoplasma*, aceste organisme sunt rareori incluse în programele de supraveghere și sunt dificil de găsit dovezi privind extinderea rezistenței în Uniunea Europeană sau lipsa de eficacitate a dozei. Prin urmare, pentru a evidenția riscul, trebuie adăugată o atenționare la punctul 4.5 din Rezumatele caracteristicilor produselor (RCP) privind faptul că a fost identificată rezistența la *M. synoviae* în Uniunea Europeană. De asemenea, trebuie adăugată o atenționare suplimentară la pct. 4.4 din RCP care să informeze cu privire la faptul că este posibil ca tratamentul infecțiilor cu micoplasme să nu eradicaze organismul.

A. paragallinarum

Au fost prezentate două studii în susținerea indicației pentru *A. paragallinarum*, unul dintre ele utilizând o infectare experimentală, iar celălalt fiind un studiu de teren. Dozele mai mici de 8,3 mg/kg GC au fost foarte eficace, iar studiul privind CMI a indicat că *A. paragallinarum* este foarte sensibilă la enrofloxacină. Cu toate că ambele studii au fost efectuate în urmă cu aproximativ 25 de ani, există date suficiente pentru a susține indicația pentru *A. paragallinarum* la doza propusă. Tratamentele alternative includ amoxicilină, eritromicină, tetraciline și sulfonamide, cu toate că în Asia a fost raportată rezistență la aminoglicozide și la macrolide, care poate fi indusă de plasmide. Prin urmare, există justificarea pentru a avea la dispoziție un tratament de linia a doua.

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.

P. multocida

A fost prezentat un studiu de teren în susținerea indicației *P. multocida* care a utilizat o rată de includere de 50 ppm. Au fost prezentate teste de sensibilitate cu izolate realizate în afara UE. Acestea au arătat că există o creștere graduală a CMI și a rezistenței în ultimii 10 ani. Singurul studiu de referință realizat în UE a fost în concordanță cu aceste concluzii, deși CMI₉₀ s-a menținut scăzută la 0,03 µg/ml, în intervalul 0,008-2 µg/ml (Wallman *et al*, 2007)³. Având în vedere ansamblul datelor, indicația de tratament împotriva *P. multocida* la pui și curcani se justifică la o doză de 10 mg/kg GC timp de 3-5 zile. Tratamentele alternative includ amoxicilină, tetraciline, macrolide și sulfonamide. Un raport al Sellyei *et al*, 2009⁴, a informat că, deși izolatele de *P. multocida* sunt sensibile la majoritatea antimicrobienele utilizate pe scară largă, s-a detectat o rezistență remarcabilă la sulfonamide, tetraciline, chinolone de primă generație și la aminoglicozide. În plus, *P. multocida* cauzează boli acute, grave și foarte contagioase la păsările de curte, existând prin urmare justificarea pentru a avea la dispoziție un tratament de linia a doua pentru acest agent patogen.

E. coli

A fost prezentat un număr considerabil de studii și referințe în susținerea indicației pentru *E. coli*. Toate studiile, cu excepția a patru dintre ele, au fost efectuate cu o infecție experimentală cu *E. coli*. Studiile au fost efectuate în principal între 1985 și 1998 și nu au demonstrat în mod definitiv eficacitatea optimă la o doză de 10 mg/kg GC. CMI-ul tulpinii de expunere, atunci când a fost raportat, a fost de 0,06 µg/ml. Dozele de până la 35,4 mg/kg la puii de carne tineri a demonstrat reducerea optimă a mortalității și o reducere a ratei de reizolare a *E. coli*. Studiile de teren efectuate în perioada 1997-1998 au arătat că o rată de includere de 50 ppm a redus semnele clinice, însă agentul patogen nu a fost eliminat. Un studiu de teren suplimentar efectuat în UE a demonstrat că dozele de până la 20,6 mg/kg GC au controlat, la rândul lor, semnele însă nu au eliminat agentul patogen. Studiile de teren au o vechime mai mare de 20 de ani și prezintă limitări în ceea ce privește raportarea. Un alt studiu a demonstrat că o doză de 12,52 mg/kg GC administrată timp de 3 zile a controlat semnele bolii însă nu a eliminat agentul patogen.

Două studii efectuate în 1997 și 2002 au demonstrat că atunci când păsările au fost infectate cu *E. coli* cu sensibilitate redusă, CMI=0,5 µg/ml, eficacitatea dozei de 10 mg/kg enrofloxacină a fost redusă – semnele clinice au fost mai puțin bine controlate și în unul dintre studii mortalitatea a fost de aproximativ 43 %.

Într-un studiu din 2010 o infecție experimentală cu *E. coli* nu a dobândit rezistența de la o *E. coli* preinoculată cu rezistență multiplă. Studiul a demonstrat că un izolat de *E. coli* a dobândit rezistența de la flora comensală a puiului.

Fluorochinolonele sunt recunoscute ca fiind antimicrobiene veterinare de importanță majoră în tratamentul septicemiei colibacilare și al bolii respiratorii cronice la păsările de curte, cu numai câteva alternative eficiente, prin urmare indicația trebuie menținută. Totuși, din datele prezentate nu se poate determina doza optimă pentru tratamentul infecției cu *E. coli* la pui.

Curcani

Au fost prezentate trei referințe pentru justificarea faptului că farmacocinetica enrofloxacinii la curcani este foarte asemănătoare cu cea de la pui. Datele sunt reduse, însă dovedesc că nivelurile plasmatiche ale C_{max} sunt similare, în timp ce ASC este mai mare la curcani.

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

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

Mycoplasma spp

Au fost prezentate două studii experimentale și un studiu de teren pentru a susține indicația *Mycoplasma* spp la curcani. Aceste studii au fost efectuate în urmă cu cel puțin 25 de ani. Studiul de teren a reprodus situația care ar putea fi întâlnită – o infecție mixtă care a inclus *Mycoplasma* spp. Studiile au dovedit că o doză de 10 mg/kg GC administrată timp de 5 zile a controlat semnele clinice din teren, însă doar a redus rata de reizolare; totuși, în infecțiile experimentale severe, dozele de 35 și 66 mg/kg GC au redus mortalitatea și severitatea rezultatelor patologice.

Există date adecvate în susținerea indicației *Mycoplasma* spp la curcani, pe baza faptului că aceasta este considerată o specie minoră și pot fi făcute extrapolări ale datelor de la pui.

P. multocida

Au fost prezentate patru studii experimentale, care au utilizat o varietate de doze diferite, în susținerea indicației pentru *P. multocida* la curcani. Dozele începând de la 1,5 mg/kg GC până la 13,02 mg/kg GC au avut succes în controlul mortalității și al morbidității. Având în vedere toate datele, indicația de tratament împotriva *P. multocida* la curcani este acceptabilă la o doză de 10 mg/kg GC timp de 3-5 zile.

E. coli

Au fost prezentate două studii experimentale și două studii de teren în susținerea indicației pentru *E. coli*. Studiile de teren erau vechi, iar faptul că metodele și raportarea erau necorespunzătoare înseamnă că nu se poate considera că rezultatele susțin doza. În studiul de laborator mai recent (2007), care a simulat condițiile de teren, curcanilor le-a fost administrată enrofloxacină la o doză de 10 mg/kg GC timp de 5 zile, însă rata de reizolare nu a fost investigată. Această doză a controlat semnele bolii. Studiul experimental din 2009 (care a utilizat un izolat sensibil de *E. coli*) a demonstrat că o doză zilnică de 10 mg/kg GC administrată timp de 5 zile s-a dovedit a fi mai eficientă în controlul bolii și reducerea reizolării *E. coli* comparativ cu doza totală (50 mg/kg GC) administrată pe parcursul unei perioade de 20 de ore, atunci când *E. coli* a fost detectată în trahee la 4 zile după debutul tratamentului.

Cu toate că datele prezentate nu sunt suficiente pentru a susține în mod definitiv regimul de dozare, ținând cont de faptul că colibaciloza este o boală foarte frecventă la curcani și de importanța fluorochinolonei în tratamentul acesteia, s-a convenit ca indicația și regimul de dozare să fie menținute în RCP-urile produselor vizate.

Rezistența la antimicrobiene a agenților patogeni țintă

În Europa, sunt autorizați mai mulți agenți antimicrobieni pentru tratamentul colibacilozei la pui și la curcani (apramicină, clortetraciclină, colistin, difloxacin, doxiciclină și sulfadiazină + trimetoprim), însă extinderea rezistenței *E. coli* patogene la mai multe medicamente a condus la utilizarea pe scară largă a enrofloxacină. De obicei, rezistența la fluorochinolone apare spontan datorită mutațiilor punctuale care rezultă în substituții ale aminoacizilor din subunitățile gyrA, gyrB, parC sau parE ale topoizomerazei, o scădere a expresiei porinelor membranei exterioare sau o expresie în exces a pompei de eflux pentru mai multe medicamente.

Au fost prezentate date privind CMI pentru enrofloxacină împotriva agenților patogeni țintă (*E. coli*, *P. multocida*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*) izolați din infecții ale tractului respirator sau septicemii la păsările de curte. Datele prezentate arată că CMI pentru *E. coli* a crescut în ultimii 20 de ani și că este posibil ca regimul de dozare aprobat să nu mai fie optim.

Ratele de rezistență ale *E. coli* de la pui și curcani sunt raportate ca fiind mici în studiul realizat de Wallman, 2007, în care a fost utilizată o valoare critică clinică ≥ 2 mg/l, iar rezistența a fost

determinată la aproximativ 4,6 % din izolatele din 2004-2005. Totuși, în conformitate cu raportul EFSA/ECDC (2012)⁵ rezistența la ciprofloxacina în izolatele de *E. coli* indicatoare prelevate de la pui este descrisă ca fiind moderată spre mare, cu o rată de 47 %. Trebuie să se țină cont de faptul că rata de rezistență se bazează pe valorile epidemiologice de referință pentru tulpinile nepatogene. Lucrarea lui Jong et al⁶, 2012, citează date din EASSA colectate din țările Uniunii Europene. Rezistența clinică a *E. coli* din pui la ciprofloxacina a fost de 1,9 % în 1999-2000 și a crescut continuu în 2002-2003 până la 5,9 % în 2005-2006. Lucrarea menționează că valorile ridicate aferente perioadei 2005-2006 s-au datorat nivelului crescut al rezistenței în Spania (24 %), care nu a fost inclus în raportările pentru perioada 1999-2000. În această lucrare, rezistența clinică a fost evaluată în comparație cu pragul de absorbție CLSI pentru ciprofloxacina ≥ 4 mg/l. Ratele de sensibilitate scăzute ale *E. coli* la ciprofloxacina (bazate pe valorile epidemiologice de referință de 0,06 mg/l) au fost de 19,3 % în 1999-2000 și de 33,5 % în 2005-2006.

A fost prezentată sensibilitatea *E. coli* izolate preponderent din Germania ca parte a programelor de monitorizare a rezistenței GermVet 2008⁷ și 2009⁸ și Gernap 2010⁹ în perioada 2004-2009. Izolatele au provenit din cazuri de infecții ale tractului respirator sau din septicemii la păsările de curte. A fost utilizată valoarea critică CLSI ≥ 2 mg/l. În total, aproximativ 2 000 de izolate de la pui de carne, curcani și găini ouătoare au demonstrat că intervalul general CMI a fost $0,015 \geq 32$ $\mu\text{g/ml}$, cu o rezistență de până la 8,7 %. În majoritatea referințelor, CMI₉₀ a fost determinat ca fiind 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Într-un studiu recent realizat în Italia, Russo et al. (2012)¹⁰ au constatat că 30,34 % din 89 de izolate de *E. coli* patogen aviar de la curcani au fost clasificate ca rezistente la enrofloxacină și 40,45 % ca prezentând rezistență intermediară cu o valoare critică de 2 $\mu\text{g/ml}$.

Enrofloxacină este asociată cu o acțiune bactericidă dependentă de concentrație și, prin urmare, rapoartele ASC_{0-24h}/CMI și C_{max}/CMI sunt considerate indicatori ai eficacității. S-a emis ipoteza că rapoartele ASC_{0-24h}/CMI și C_{max}/CMI > 100 și, respectiv, > 8 sunt factori predictivi ai rezultatului clinic pentru fluorochinolone.

Atunci când au fost administrate continuu în apa de băut (pe baza unei doze zilnice de 10 mg/kg GC), concentrațiile plasmatice la starea de echilibru (C_{ss}) pentru enrofloxacină au fost de $0,33 \pm 0,04$ $\mu\text{g/ml}$ la curcani și de $0,56 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ la pui. Dată fiind variabilitatea interindividuală a valorilor C_{ss} și faptul că mai multe studii au citat valorile CMI₉₀ pentru enrofloxacină împotriva *E. coli* la 0,5-1 $\mu\text{g/ml}$, se pare că nu s-ar obține concentrații plasmatice mai mari de CMI la toți indivizii împotriva tuturor izolatelor.

⁵ European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2598. Disponibil online la www.efsa.europa.eu/efsajournal

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. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Gernap_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2

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.

A fost prezentată o analiză farmacocinetică/farmacodinamică exhaustivă. Aceasta a demonstrat că atunci când enrofloxacină este administrată ca doză orală unică de 10 mg/kg GC împotriva unui izolat de *E. coli* mai puțin sensibil cu CMI de 0,5 µg/ml, la pui, ASC/CMI a fost de 28,8, iar la curcani ASC/CMI a fost de 32,2. Atunci când sunt analizate concentrațiile de enrofloxacină la locul infecției de la nivelul plămânilor de 0,84 µg/g, împotriva aceluiași agent patogen, C_{max}/CMI este cu mult sub valoarea predictivă clinic de 8.

Un studiu realizat de Haritova *et al* (2011)¹¹ a demonstrat că, atunci când puii infectați cu *E. coli* O78/H12 (CMI 0,01 µg/ml) au fost tratați cu enrofloxacină 10 mg/kg GC sau 50 mg/kg GC timp de 3 zile, ambele doze au controlat semnele clinice, însă timp de până la 25 de zile după infectare, agentul patogen a putut fi încă reizolat din splină la grupul tratat cu 50 mg/kg GC, în comparație cu reizolarea din plămâni, inimă și splină la grupul tratat cu 10 mg/kg GC. Într-un studiu anterior, pentru această tulpină patogenă O78/H12 au fost determinate o concentrație bactericidă minimă (CBM) de 0,06 µg/ml și concentrații de prevenire a mutațiilor de 4 µg/ml. Există o fereastră largă de selecție a rezistenței între 0,06 și 4 µg/ml, ceea ce susține faptul că tulpina patogenă nu a putut fi eradicată nici chiar după tratamentul cu o doză mare de enrofloxacină.

Pe lângă fereastra de selecție a rezistenței, alte caracteristici ale enrofloxacină promovează, de asemenea, selecția tulpinilor rezistente. De exemplu, aproximativ 25-35 % din enrofloxacină, la orice moment, este metabolizată la ciprofloxacină, rezultând concentrații subterapeutice de ciprofloxacină, care ar putea selecta tulpini rezistente, precum și rezistență încrucișată.

Un studiu recent realizat de Russo *et al* (2012) a utilizat tehnici moderne de măsurare a concentrațiilor plasmatice după administrarea intermitentă a enrofloxacină în apa de băut la curcani, la o doză de 10 mg/kg GC. C_{max} a fost determinată ca fiind aproximativ 0,67 µg/ml la păsările sănătoase și 0,54 µg/ml la păsările bolnave infectate cu *E. coli* patogen aviar, iar ASC_{0-24} a fost de 7,4 mg/h/l la păsările sănătoase și de 7,7 mg/h/l la păsările bolnave. Valorile CMI_{50} și CMI_{90} ale izolatelor de *E. coli* au fost de 1 și respectiv 32 mg/l, ceea ce a rezultat în parametri C_{max}/CMI și ASC/CMI considerabil sub valorile critice pentru fluorochinolone.

Metoda administrării agenților antimicrobieni în apa de băut crește presiunea de selecție a rezistenței datorită variabilității aportului și, prin urmare, farmacocinetica la nivelul întregii populații. Pentru a recomanda un regim de dozare, trebuie investigate variabilitatea populației și impactul bolii asupra parametrilor farmacocinetici. De asemenea, variabilitatea farmacodinamică (răspunsul gazdei, distribuția valorilor CMI la nivelul populației pentru agentul patogen țintă) afectează răspunsul clinic. Toutain, 2006¹² recomandă ca regimul de dozare optim pentru antibiotice să fie un „regim de dozare la nivelul populației” destinat asigurării unei expuneri adecvate a majorității animalelor (90 %) dintr-o populație dată și, pe cât posibil, să limiteze subexpunerea la medicament pentru anumiți indivizi, limitând astfel riscul de apariție a rezistenței.

În plus, conceptele farmacocinetice/farmacodinamice au cunoscut o evoluție recentă care utilizează ipoteza ferestrei de selecție a rezistenței pentru a stabili un regim de dozare care poate limita apariția organismelor rezistente (Drlica & Zhao, 2007)¹³.

Prin urmare, se propune stabilirea unui nou regim de dozare, care să țină cont de evoluția profilului de sensibilitate al *E. coli*, deoarece enrofloxacină a fost autorizată inițial la păsările de curte, și de noile concepte farmacocinetice/farmacodinamice care au urmărit limitarea dezvoltării rezistenței la agenții patogeni țintă.

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

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

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

Rezistența la antimicrobieni a bacteriilor cu transmitere prin alimente

Metabolitul activ al enrofloxacinăi, ciprofloxacină, este clasificat drept antibiotic de importanță majoră pentru utilizarea în medicamentele de uz uman.

A fost prezentată o analiză exhaustivă a datelor privind rezistența *E. coli*, *Salmonella* sp și *Campylobacter* spp (bacterii care prezintă riscuri pentru sănătatea umană) de la păsările de curte din statele membre ale UE, izolate în perioada 2002-2009.

E. coli

Datele colectate prin programele de supraveghere ale UE au indicat că nivelurile de rezistență ale *E. coli* la enrofloxacină au variat de la 0 până la 47 % în funcție de statul membru al UE din care au provenit izolatele. Scăderea sensibilității a variat de la aproximativ 10 până la 50 %. În conformitate cu rezumatul raportului EFSA, 2010 ¹⁴, nivelul de rezistență (definit prin valorile epidemiologice de referință) la ciprofloxacină în izolatele de *E. coli* indicator (comensale) de la pui de carne a fost de 29 %.

Într-un studiu recent realizat în Italia, Russo *et al.* (2012) au constatat că 30,34 % din 89 de izolate de *E. coli* patogen aviar de la curcani au fost clasificate ca rezistente la enrofloxacină și 40,45 % ca prezentând rezistență intermediară cu o valoare critică de 2 µg/ml. Cu toate că *E. coli* patogen aviar este considerată în general ca nefiind patogenă la om, există dovezi că anumite tulpini pot constitui un risc zoonotic potențial.

Din perspectiva sănătății publice, principalul motiv de îngrijorare cu privire la *E. coli* este potențialul de transfer al genelor rezistenței de la *E. coli* comensal din păsările de curte la tulpinile bacteriene potențial patogene la om. Problema *E. coli* se modifică odată cu dovada că ESBL produs de *E. coli* la păsările de curte (CTX-M1) este procesat în produsele din carne și crește prevalența la om a infecțiilor ESBL CTX-M1. În prezent nu se cunoaște dacă utilizarea enrofloxacinăi este asociată cu selecția și desprinderea CTX-M1, însă ESBL produs de *E. coli* poate fi, de asemenea, rezistent la fluorochinolone.

Salmonella spp

Datele prezentate demonstrează că programele de control pentru *Salmonella* puse în aplicare în ultimii 20 de ani au redus prevalența infecției cu *Salmonella* nontifoidă la păsările de curte. În tulpinile care au fost izolate, lipsea rezistența la ciprofloxacină. A fost detectată sensibilitate redusă (11,3-49,4 %) timp de mai mulți ani, pe baza unei valori critice ≥ 4 µg/ml și a unui CMI de tip non-sălbatic $\geq 0,12$ µg/ml. În conformitate cu rezumatul raportului EFSA, 2010, 24 % din izolatele de *Salmonella* spp de la efectivele de reproducere, ouătoare și de carne au fost prezentat rezistență (definită prin valorile epidemiologice de referință) la ciprofloxacină. Avizul științific comun ECDC/EFSA/EMA¹⁵ a identificat rezistența *Salmonella* la fluorochinolone ca reprezentând un motiv de îngrijorare major pentru sănătatea publică, deoarece ciprofloxacină este agentul antimicrobian de primă opțiune pentru tratamentul infecțiilor severe sau invazive cu *Salmonella* la om. În octombrie 2012, ca urmare a unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 34 pentru Baytril 10% Oral Solution (EMA/V/A/067), indicația pentru tratamentul infecțiilor cu salmonella a fost eliminată din RCP din cauza lipsei de susținere pentru regimul de dozare, în special cu privire la eliminarea infecției, și a legislației UE cu privire la programele naționale de control pentru controlul salmonella la păsările de curte, care prevede că agenții antimicrobieni nu trebuie utilizați decât în cazuri excepționale (Regulamentul CE 1177/2006).

¹⁴ European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. EFSA Journal 2012; 10(3):2598 [233 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2598. Disponibil online la www.efsa.europa.eu/efsajournal

¹⁵ Avizul comun privind rezistența la antimicrobiene s-a concentrat asupra infecțiilor zoonotice. EFSA Journal 2009; 7(11):1372. - <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1372.pdf>

Prin urmare, s-a concluzionat că *Salmonella* ca agent patogen țintă trebuie eliminat și din RCP-urile tuturor produselor vizate de prezenta procedură de sesizare.

Campylobacter

În conformitate cu rezumatul raportului EFSA, 2010, nivelul de rezistență (definit prin valorile epidemiologice de referință) la ciprofloxacina în izolatele de *Campylobacter jejuni* de la puii de carne a fost de 47 %, deși există variabilitate între statele membre.

Într-o analiză realizată de Luangtongkum *et al* (2009)¹⁶, s-a raportat că, în multe state membre ale UE, a fost observată și o creștere constantă a rezistenței la fluorochinolone printre izolatele de *Campylobacter* și că 17-99 % din tulpinile de *Campylobacter* izolate de la oamenii și animalele din această regiune au fost rezistente la fluorochinolone, cele mai mari niveluri ale rezistenței fiind raportate în Spania.

Această analiză menționează că mai multe studii au demonstrat dezvoltarea rapidă a mutanților rezistenți la fluorochinolone la puii infectați inițial cu *C. jejuni* sensibil la fluorochinolone, dar care au fost tratați cu enrofloxacină. Populația mutantă continuă să persiste chiar și după eliminarea presiunii de selecție, deoarece rezistența la fluorochinolone mediată de mutațiile *gyrA* poate fi menținută stabilă la *Campylobacter* și prezintă o rezistență sporită. S-a dezbătut mult chestiunea dacă infecția cu *Campylobacter* rezistentă la chinolone este asociată cu consecințe adverse pentru sănătatea umană. Studiul realizat de Evans *et al* (2009)¹⁷ a concluzionat că, în Regatul Unit, persoanele infectate cu *Campylobacter* rezistentă la fluorochinolone nu au suferit o boală mai severă decât cele infectate cu *Campylobacter* sensibilă, chiar și atunci când este avută în vedere utilizarea antimicrobienei; totuși, autorii nu au indicat dacă a existat vreun impact asupra subgrupurilor vulnerabile specifice.

În cadrul unei declarații publice a CVMP (2007), comitetul a analizat impactul infecțiilor cu bacterii cu transmitere prin alimente rezistente la fluorochinolone asupra sănătății umane din cauza utilizării fluorochinolonei la animalele de la care se obțin produse alimentare în UE¹⁸. Recomandările au fost incluse în Strategia CVMP 2011-2015 și au fost abordate în sesizarea anterioară în temeiul articolului 35 pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin ca substanțe active chinolone și/sau fluorochinolone destinate speciilor de la care se obțin produse alimentare (EMA/V/A/049)¹⁹ și în sesizarea de față.

Siguranța speciilor țintă

Datele din 2009 privind toleranța indică faptul că la doze de 300 și 600 mg enrofloxacină/kg GC, administrate o singură dată sau timp de 5 zile la puii de carne cu vârsta de 21 de zile, au fost

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

observate diaree și comportament anormal, cum ar fi împotrivire la mișcare, activitate motorie redusă și tulburări de coordonare a mișcărilor. Nu au fost prezente modificări anormale la palparea suprafeței articulațiilor și a cartilagiilor articulare examinate. Evaluarea histopatologică cantitativă nu a evidențiat modificări substanțiale la cartilagiile articulare examinate la păsările tratate cu doze de până la 100 mg/kg GC/zi. Au fost observate anomalii dependente de doză la indicele total al leziunilor capului femural, condililor femurali și ale condililor tibiali la păsările cărora li s-au administrat ≥ 50 mg/kg GC/zi timp de 5 zile. A fost sigură o marjă de cel puțin cinci ori mai mare decât valoarea dozei recomandate.

Un studiu suplimentar realizat de aceiași autori a determinat faptul că tratamentul cu o doză terapeutică de enrofloxacină pentru o perioadă îndelungată (de până la 35 de zile) la puii de carne cu vârsta de 21 de zile nu a produs artropatie la puii în creștere, iar toxicitatea nu este cauzată de efectele cumulative.

Aceste date furnizează informații cu privire la posibilele implicații ale modificării regimului de dozare asupra siguranței speciilor țintă.

Perioade de așteptare

Au fost prezentate atât date confidențiale, cât și date publicate pentru a se forma o imagine cu privire la eliminarea, din țesuturile comestibile, a reziduurilor rezultate în urma tratamentului cu medicamente de uz veterinar care conțin enrofloxacină, administrate oral la o doză de 10 mg/kg GC/zi timp de 5 zile consecutiv, la pui și la curcani. La ambele specii, datele disponibile sunt foarte variabile atât din punct de vedere al calității, cât și al rezultatului.

Multe dintre studiile prezentate nu au fost în concordanță cu ghidul actual, prin prisma faptului că unii dintre titularii autorizațiilor de introducere pe piață au prezentat numai rezumate ale datelor deținute și nu au prezentat detalii privind metoda (metodele) analitică (analitice) utilizată (utilizate), metoda de validare a datelor și nici date care să demonstreze stabilitatea analiților în diferitele matrice pe parcursul depozitării între prelevarea probelor și analiză sau în timpul prelucrării probei. Aceste omisiuni se adaugă la incertitudinile care apar și ca urmare a variabilității rezultatelor studiilor prezentate. Totuși, alți titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață au prezentat aceste date și, prin urmare, studiile prezentate de aceste companii furnizează informații mai sigure pe care să se bazeze o concluzie privind durata perioadelor de așteptare.

Cu toate că studiile prezentate nu sunt considerate ca având același nivel de fiabilitate, CVMP a încercat să facă o analiză „cumulată” a tuturor datelor furnizate de toate studiile prezentate și a constatat că această metodă nu a putut fi aplicată deoarece parametrii statistici [definiți de Bartlett, Shapiro-Wilk și testele ANOVA (ajustare incompletă)] au indicat o abatere semnificativă de la normal ($p < 0,01$), adică datele nu au fost distribuite în mod normal și nu au prezentat omogenitatea varianței. Datele au fost prea variabile pentru a fi analizate astfel din cauza faptului că studiile nu au fost suficient de asemănătoare, iar influența anumitor aspecte ale concepției studiului nu a putut fi luată în considerare atunci când au fost interpretate rezultatele. Printre aceste aspecte se numără:

- rasa de păsări utilizată în studiu; creștere rapidă sau creștere lentă; metabolism diferit;
- mărimea și greutatea păsărilor utilizate în studii a variat considerabil și nu au fost corelate cu durata calculată a perioadei de așteptare din fiecare studiu;
- metoda de administrare; unele studii au utilizat administrarea prin gavaj [ceea ce îmbunătățește exactitatea dozei însă, de asemenea, afectează (în mod potențial) profilul metabolic al substanței, deoarece aceasta este în fapt o doză în bolus și nu o doză continuă], alte studii au utilizat administrarea prin apa de băut, astfel cum s-a menționat în RCP (ceea ce ar putea conduce la rezultate și mai variabile datorită faptului că unele păsări beau mai multă

apă cu medicament decât altele, însă aceasta este mult mai reprezentativă pentru ceea ce s-ar întâmpla „pe teren”);

- în unele cazuri au fost utilizați factori de corecție pe baza exactității determinate a metodei analitice, în timp ce în alte cazuri nu au fost utilizați;
- majoritatea studiilor prezentate nu au fost raportate la standardele actuale, omițând datele brute, datele privind validarea metodei analitice și datele privind stabilitatea la depozitare.

De asemenea, CVMP a luat în calcul posibilitatea să fi existat diferențe semnificative de formulare între produse care ar putea fi responsabile pentru variabilitatea metabolizării și a eliminării datorită diferențelor potențiale de biodisponibilitate; totuși, formulările tuturor produselor vizate sunt foarte asemănătoare, conținând excipienți similari. Toate produsele sunt soluții apoase și conțin un agent de solubilizare, cum ar fi hidroxidul de potasiu sau acidul acetic, un conservant, cum ar fi alcoolul benzilic, și sunt diluate până la volum cu apă; astfel, nu există indicații că diferențele între formulări pot fi responsabile pentru variabilitatea observată între studiile prezentate.

Variabilitatea datelor conduce la estimări ale perioadei de așteptare pentru pui cuprinsă între 4 și 8 zile și între 4 și 13 zile pentru curcani, în funcție de fiecare studiu în parte. Comitetul a fost de acord că trebuie stabilite perioadele de așteptare cele mai moderate, rezultate din studiile care au fost realizate și raportate cel mai bine, adică 7 zile pentru pui și 13 zile pentru curcani. Perioadele de așteptare mai lungi sunt susținute, de asemenea, de datele bibliografice. Această propunere ar garanta siguranța consumatorilor de carne și organe provenite de la pui și curcanii tratați cu medicamente de uz veterinar care conțin enrofloxacină destinată administrării în apa de băut la pui și curcani, la doza recomandată de 10 mg/kg GC/zi timp de 5 zile consecutiv.

3. Evaluarea raportului beneficiu / risc

Au fost prezentate date adecvate în susținerea indicațiilor pentru *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarium*, *P. multocida* și *E. coli* la pui și *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* și *E. coli* la curcani.

Indicația pentru tratamentul infecțiilor cu *Salmonella* trebuie eliminată din RCP din cauza lipsei de susținere pentru regimul de dozare, în special cu privire la eliminarea infecției, și a legislației UE cu privire la programele naționale de control pentru controlul *Salmonella* la păsările de curte, care prevede că agenții antimicrobieni nu trebuie utilizați decât în cazuri excepționale (Regulamentul CE 1177/2006).

A fost identificat un risc cu privire la dozarea insuficientă împotriva agenților patogeni țintă, în special *E. coli*, atât la pui, cât și la curcani. S-a demonstrat că atât CMI, cât și rezistența au crescut în UE. Regimul de dozare actual pentru infecțiile cu *E. coli* nu se consideră a fi optimizat din punct de vedere al eficacității sau al limitării dezvoltării rezistenței acestui agent patogen țintă. Prin urmare, pentru a ține cont de evoluția profilurilor de sensibilitate ale *E. coli*, deoarece enrofloxacina a fost autorizată inițial la păsările de curte, și de noile concepte farmacocinetice/farmacodinamice, pentru a optimiza regimul de dozare este necesară o analiză farmacocinetică/farmacodinamică populațională.

Perioadele de așteptare trebuie stabilite la 7 zile pentru pui și la 13 zile pentru curcani pentru a se garanta siguranța consumatorului la doza recomandată de 10 mg/kg GC/zi timp de 5 zile consecutiv.

Raportul general beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin enrofloxacină pentru administrare în apa de băut la pui și/sau la curcani (vezi anexa I) se consideră a fi pozitiv sub rezerva modificărilor recomandate pentru informațiile referitoare la produs (vezi anexa III) și, ținând cont de necesitatea obținerii unor date suplimentare pentru a aborda în totalitate problemele de sănătate

publică care au determinat această procedură de sesizare, sub rezerva impunerii condițiilor care afectează autorizațiile de introducere pe piață (vezi anexa IV).

Evaluarea datelor generate în realizarea acestor condiții trebuie întreprinsă de către CVMP în interesul menținerii abordării armonizate la nivelul UE obținute prin intermediul prezentei proceduri de sesizare și dată fiind importanța la nivelul UE de obținere a unui regim de dozare optim pentru această gamă de produse. Concluzia CVMP privind raportul beneficiu-risc va fi reanalizată în conformitate cu dispozițiile din aceste condiții.

Motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produselor, etichetării și prospectelor

Întrucât:

- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că indicațiile pentru *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *A. paragallinarum*, *P. multocida* și *E. coli* la pui și *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *P. multocida* și *E. coli* la curcani trebuie menținute;
- din cauza lipsei de susținere pentru regimul de dozare, în special cu privire la eliminarea infecției, și a legislației UE cu privire la programele naționale de control pentru controlul *Salmonella* la păsările de curte, care prevede că agenții antimicrobieni nu trebuie utilizați decât în cazuri excepționale (Regulamentul CE 1177/2006), CVMP a considerat că indicația pentru tratamentul infecțiilor cu *Salmonella* trebuie eliminată din RCP;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că regimul de dozare actual pentru infecțiile cu *E. coli* nu este optimizat din punct de vedere al eficacității sau al limitării dezvoltării rezistenței acestui agent patogen țintă;
- CVMP a considerat că, pentru a ține cont de evoluția profilurilor de sensibilitate ale *E. coli*, deoarece enrofloxacină a fost autorizată inițial la păsările de curte, și de noile concepte farmacocinetice/farmacodinamice, regimul de dozare trebuie optimizat din punct de vedere al eficacității și pentru a limita potențialul de dezvoltare suplimentară a rezistenței agenților patogeni țintă;
- pe baza datelor disponibile privind eliminarea reziduurilor la pui și curcani, CVMP a considerat că perioadele de așteptare de 7 zile pentru carnea și organele de pui și de 13 zile pentru carnea și organele de curcan au fost sigure;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc este pozitiv pentru medicamentele de uz veterinar care conțin enrofloxacină pentru administrare în apa de băut la pui și/sau la curcani (vezi anexa I), sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs și a condițiilor pentru autorizațiile de introducere pe piață;

CVMP a recomandat modificări ale autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele de uz veterinar care conțin enrofloxacină pentru administrare în apa de băut la pui și/sau curcani (vezi anexa I a avizului) în scopul modificării rezumatelor caracteristicilor produselor, etichetării și prospectelor prevăzute în anexa III.

Condițiile pentru autorizațiile de introducere pe piață sunt descrise în anexa IV.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatele caracteristicilor produselor, etichetare și prospecte

Rezumatul caracteristicilor produsului

[Adăugați la toate produsele și ștergeți textul existent:](#)

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Tratamentul infecțiilor cauzate de următoarele bacterii sensibile la enrofloxacină:

Pui

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

Curcani

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

[Adăugați la toate produsele:](#)

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează pentru profilaxie.

Nu se utilizează atunci când se știe că apare rezistența/rezistența încrucișată la (fluoro)chinolone la efectivele cărora le este destinat tratamentul.

.....

[Adăugați la toate produsele:](#)

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

.....

Este posibil ca tratamentul infecțiilor cu *Mycoplasma* spp să nu eradichez organismul.

[Adăugați la toate produsele:](#)

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea la animale

Întrucât enrofloxacină a fost autorizată inițial pentru utilizarea la păsările de curte, a fost răspândită pe scară largă o reducere a sensibilității *E. coli* la fluorochinolone și o creștere a organismelor rezistente.

În UE a fost raportată și rezistența *Mycoplasma synoviae*.

[Adăugați la toate produsele și ștergeți textul existent:](#)

4.9 Cantitate (cantități) de administrat și calea de administrare

Pui și curcani

10 mg enrofloxacină/kg greutate corporală pe zi timp de 3-5 zile consecutiv.

Tratamentul timp de 3-5 zile consecutiv; timp de 5 zile consecutiv în infecțiile mixte și în formele cu progresie cronică. Dacă în 2-3 zile nu se observă o ameliorare clinică, trebuie utilizată o terapie antimicrobiană alternativă având la bază testele de sensibilitate.

[Modificați, unde se aplică:](#)

4.11 Perioade de așteptare

Pui: Carne și organe: 7 zile.

Curcani: Carne și organe: 13 zile.

Nu este autorizat pentru utilizarea la păsări care produc ouă pentru consum uman.
Nu se administrează la păsările de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

[Adăugați la toate produsele și modificați unde se aplică:](#)

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene chinolone și chinoxaline, fluorochinolone.

Cod veterinar ATC: QJ01MA90.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Spectru antibacterian

Enrofloxacină este activă împotriva bacteriilor gram-negative, bacteriilor gram-pozitive și *Mycoplasma* spp.

In vitro, sensibilitatea a fost demonstrată pe tulpini ale (i) speciilor gram-negative cum ar fi *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* și *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* și (ii) *Mycoplasma gallisepticum* și *Mycoplasma synoviae*. (Vezi punctul 4.5)

Tipuri și mecanisme de rezistență.

S-a raportat că rezistența la fluorochinolone apare din cinci surse, (i) mutații punctuale în genele care codează ADN girază și/sau topoizomerază IV care conduc la alterarea respectivelor enzime, (ii) alterarea permeabilității medicamentului în bacteriile gram-negative, (iii) mecanisme de eflux, (iv) rezistență mediată de plasmide și (v) proteine de protecție ale girazei. Toate mecanismele conduc la scăderea sensibilității bacteriilor față de fluorochinolone. Rezistența încrucișată între florochinolonele din această clasă de antimicrobiene este frecventă.

Etichetarea:

[Modificați, unde se aplică:](#)

8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE

Pui: Carne și organe: 7 zile.

Curcani: Carne și organe: 13 zile.

Nu este autorizat pentru utilizarea la păsări care produc ouă pentru consum uman.

Nu se administrează la păsările de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

Prospect:

Adăugați la toate produsele și ștergeți textul existent:

4. INDICAȚII

Tratamentul infecțiilor cauzate de următoarele bacterii sensibile la enrofloxacină:

Pui

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

Curcani

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

Adăugați la toate produsele:

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează pentru profilaxie.

Nu se utilizează atunci când se știe că apare rezistența/rezistența încrucișată la (fluoro)chinolone la efectivele cărora le este destinat tratamentul.

.....

Adăugați la toate produsele și ștergeți textul existent:

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pui și curcani

10 mg enrofloxacină/kg greutate corporală per zi timp de 3-5 zile consecutiv.

Tratamentul timp de 3-5 zile consecutiv; timp de 5 zile consecutiv în infecțiile mixte și în formele cu progresie cronică. Dacă în 2-3 zile nu se observă o ameliorare clinică, trebuie utilizată o terapie antimicrobiană alternativă având la bază testele de sensibilitate.

Modificați, unde se aplică:

10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE

Pui: Carne și organe: 7 zile.

Curcani: Carne și organe: 13 zile.

Nu este autorizat pentru utilizarea la păsări care produc ouă pentru consum uman.

Nu se administrează la păsările de înlocuire cu 14 zile înainte de începerea perioadei de ouat.

Adăugați la toate produsele:

12. ATENȚIONĂRI SPECIALE

Întrucât enrofloxacina a fost autorizată inițial pentru utilizarea la păsările de curte, a fost răspândită pe scară largă o reducere a sensibilității *E. coli* la fluorochinolone și o creștere a organismelor rezistente.

În UE a fost raportată și rezistența *Mycoplasma synoviae*.

.....

Anexa IV

Condiții pentru autorizațiile de introducere pe piață

Următoarele condiții trebuie îndeplinite de către toți titularii autorizațiilor de introducere pe piață (vezi anexa I):

- Ținând cont de scăderea profilurilor de sensibilitate ale *E. coli* observate în programele de supraveghere ale UE de la momentul la care enrofloxacină a fost autorizată inițial la speciile de păsări de curte, trebuie stabilit un regim de dozare care să aibă la bază studiile noi care acoperă sensibilitatea actuală a *E. coli* și noile concepte farmacocinetice/farmacodinamice care au ca scop limitarea dezvoltării rezistenței agenților patogeni țintă.

În acest context, curcanii sunt recunoscuți ca fiind specie minoră.

- De asemenea, titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să prezinte justificarea (justificările) științifice conform căreia (căroră) acest nou regim de dozare va fi eficace pentru tratamentul celorlalți agenți patogeni din RCP.
- Atunci când se modifică regimul de dozare pentru pui și/sau curcani, trebuie stabilite perioade de așteptare adecvate în conformitate cu ghidurile actuale; de asemenea, trebuie prezentată o evaluare a riscului de mediu revizuită; în plus, trebuie analizate orice efecte potențiale asupra utilizatorului și a siguranței speciilor țintă. În cazul în care perioada de așteptare pentru curcani este extrapolată din studiile privind reziduurile la pui, trebuie adăugat un factor de siguranță suplimentar pentru a ține cont de dovezile din studiile anterioare privind reziduurile care au demonstrat că eliminarea enrofloxacină este mai redusă la curcani decât la pui.
- Trebuie prezentat un nou raport general beneficiu-risc pentru produsele destinate tratamentului bolii respiratorii la pui și curcani.

Datele menționate anterior trebuie să fie furnizate CVMP pentru a fi evaluate în termen de cel mult 3 luni de la emiterea deciziei Comisiei privind această procedură de sesizare.