

Pr Enrotron 50™

Enrofloxacin injection 50 mg/mL Antimicrobial

Description: Each mL of injectable solution contains: enrofloxacin 50 mg (active ingredient), n-butyl alcohol 30 mg (preservative), potassium hydroxide and hydrochloric acid q.s. for pH adjustment and water for injection, q.s. (inactive ingredients).

Enrofloxacin is a synthetic chemo-therapeutic agent from the class of the quinolone carboxylic acid derivatives. It has antibacterial activity against a broad spectrum of Gram negative and Gram positive bacteria (see Table 1). Its chemical nomenclature is 1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolonecarboxylic acid.

Indications: Enrotron 50 is indicated for the management of diseases in dogs associated with bacteria susceptible to enrofloxacin.

Dosage and administration: The optimum dose of Enrotron 50 (enrofloxacin injection) has been established at 2.5 mg/kg (1.13 mg/lb) of body weight administered twice daily (every 12 hours). Enrotron 50 may be used in dogs twice daily (every 12 hours) by intramuscular injection for up to three days (6 doses). Different injection sites must be used for each treatment. Twelve hours following the last injection, dosing, should continue with enrofloxacin tablets given once daily for 2-3 days beyond cessation of clinical signs. Total treatment time with enrofloxacin should not exceed 30 days. If no improvement is seen within five days, the diagnosis should be re-evaluated and a different course of therapy considered.

Contraindications: Enrofloxacin is contraindicated in dogs known to be hypersensitive to quinolones. Based on the studies discussed under the section on Animal Safety, the use of enrofloxacin is contraindicated in small and medium breeds of dogs during the rapid growth phase (between 2 and 8 months of age). The safe use of enrofloxacin has not been established in large and giant breeds during the rapid growth phase. Large breeds may be in this phase for up to one year of age and the giant breeds for up to 18 months.

Caution: Quinolone-class drugs should be used with caution in animals with known or suspected Central Nervous System (CNS) disorders. In such animals, quinolones have, in rare instances, been associated with CNS stimulation which may lead to convulsive seizures. Quinolone-class drugs have been associated with cartilage erosions in weight-bearing joints and other forms of arthropathy in immature animals of various species.

Drug interactions: Concomitant therapy with other drugs that are metabolized in the liver may reduce the clearance rates of the quinolone and the other drug. No incompatibilities with other drugs are known at this time.

Warnings: To limit the potential development of antimicrobial resistance: - fluoroquinolone drugs such as Enrotron 50 should not be used indiscriminately.

- Enrotron 50 should not be used in food producing animals.

Keep out of reach of children.

Adverse reactions:

Post Approval Experience: The following adverse experiences, although rare, are based on voluntary post-approval adverse drug experience reporting. The categories of reactions are listed in decreasing order of frequency by body system.

Gastrointestinal: Anorexia, diarrhea, vomiting, elevated liver enzymes

Neurologic: Ataxia, seizures

Behavioral: Depression, lethargy, nervousness

Microbiology: Enrofloxacin, a 4-fluoroquinolone compound, is bactericidal with activity against a broad spectrum of both Gram negative and Gram positive bacteria. Fluoroquinolones elicit their bactericidal properties through interactions with two intercellular enzymes - DNA gyrase (DNA topoisomerase II) and DNA topoisomerase IV - which are essential for bacterial DNA transcription, synthesis and replication. It is believed that fluoroquinolones actively bind with DNA:ENZYME complexes and thereby inhibit the essential processes catalyzed by the enzymes (DNA supercoiling and chromosomal decatenation)¹. The ultimate outcome of fluoroquinolone intervention is DNA fragmentation and bacterial cell death.^{2,3}

Enrofloxacin minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined for canine and feline bacterial isolates originating from natural infections of the dermal, gastrointestinal, respiratory and urinary systems. Seven hundred and thirty-eight (738) isolates were collected from 14 different diagnostic laboratories located throughout the United States. Bacterial identity was confirmed by colony morphology, Gram stain and biochemical testing; for mycoplasmas, identity was confirmed by colony morphology and Dienes stain. The *in vitro* susceptibilities of all bacterial and mycoplasma isolates were determined by enrofloxacin microbroth dilution methods and the resultant enrofloxacin MIC₅₀ and MIC₉₀ values are presented in Table 1. *In vitro* susceptibility testing was performed in accordance with guidelines established by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; Document M31-P, Volume 14, November 20).

Table 1 - MIC Values for Enrofloxacin Against Canine and Feline Pathogens (Diagnostic laboratory isolates, 1997)

Organism	Isolates	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
Bordetella spp.	25	0.5	0.5
Enterococcus spp.	40	1	2
Escherichia coli	138	0.03	0.06
Klebsiella pneumoniae	32	0.06	0.12
Mycoplasma spp.	76	0.25	0.5
Pasteurella spp.	16	0.015	0.03
Proteus spp.	88	0.12	0.25
Pseudomonas aeruginosa	69	1	8
Salmonella spp.	15	0.06	0.25
Staphylococcus intermedius	119	0.12	0.25
Staphylococcus spp.	120	0.12	0.25

Breakpoint: Based on *in-vitro* susceptibility, pharmacokinetics and clinical response, the following breakpoints are recommended for canine isolates. These breakpoints have been approved by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) and are published in NCCLS document M-31:

Zone Diameter (mm)	MIC µg/mL	Interpretation
> 23	< 0.5	Susceptible (S)
18 - 22	1 - 2	Flexible Label (F)
< 17	> 4	Resistant (R)

A report of 'Susceptible' indicates that the pathogen is likely to be inhibited by plasma levels generally attained with the lower end of the dose range (2.5 mg/kg BW twice daily or 5.0 mg/kg BW once daily). A report of 'Flexible Label' indicates that the pathogen is likely inhibited by plasma levels attained with adherence to the principles of FDA-approved Professional

Flexible Labeling in dogs. With enrofloxacin, conditions due to 'F' bacteria can be treated successfully by administration of an intermediary dose within the lower (>5.0 mg/kg BW once daily) and upper (= 20 mg/kg BW once daily) limits of the approved flexible dose range. Determination of the precise dosage is based upon a careful assessment of the interrelationships amongst host (immunocompetency, stress, site of infection, etc.), pathogen (virulence, MIC, emerging resistance, etc.) and chemotherapeutic (dose-dependent vs time-dependent efficacy, postantibiotic effects, toxicity etc.). A report of 'Resistant' indicates that the pathogen is unlikely to be inhibited by plasma levels attained with administration of the highest approved dose (20 mg/kg BW once daily) and alternative antimicrobial therapy should be selected. Standardized procedures require the use of laboratory quality control organisms for both standardized disk diffusion assays and standardized dilution assays. The 5 µg enrofloxacin disk should give the following zone diameters and enrofloxacin powder should provide the following MIC values for reference strains. The indicated ranges for quality control organisms are NCCLS approved.

QC Strain	Zone Diameter (mm)	MIC µg/mL
E. coli ATCC 25922	32 - 40	0.008 - 0.03
P. aeruginosa ATCC 27853	15 - 19	1 - 4
S. aureus ATCC 25923	27 - 31	-
S. aureus ATCC 25913	-	0.03 - 0.12

Distribution in the Body: Enrofloxacin penetrates into all canine tissues and body fluids. Concentrations of drug equal to or greater than the MIC for many pathogens (See Table 1) are reached in most tissues by two hours after dosing at 2.5 mg/kg and are maintained for 8-12 hours after dosing. Particularly high levels of enrofloxacin are found in urine.

Efficacy confirmation:

Clinical efficacy was established in dermal infections (wounds and abscesses) associated with susceptible strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, and *Staphylococcus intermedius*; respiratory infections (pneumonia, tonsillitis, rhinitis) associated with susceptible strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*; and urinary cystitis associated with susceptible strains of *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, and *Staphylococcus aureus*.

Animal safety:

Adult dogs dosed intramuscularly for three treatments at 12.5 mg/kg followed by 57 oral treatments at 12.5 mg/kg, all at 12 hour intervals, did not exhibit either significant clinical signs or effects upon the clinical chemistry, hematological or histological parameters. Significant improvement of clinical signs is observed following drug withdrawal. Microscopic studies have identified lesions of the articular cartilage following 30 day treatments at either 5, 15 or 25 mg/kg in 15-28 week old growing puppies. Tests indicated no effect on circulating microfilariae or adult heartworms (*Dirofilaria immitis*) when dogs were treated at a daily dosage rate of 15 mg/kg for 30 days. No effect on cholinesterase values was observed. No adverse effects were observed on reproductive parameters when male dogs received 10 consecutive daily treatments of 15 mg/kg/day at 3 intervals (90, 45 and 14 days) prior to breeding or when female dogs received 10 consecutive daily treatments of 15 mg/kg/day at 4 intervals; between 30 and 0 days prior to breeding, early pregnancy (between 10th & 30th days), late pregnancy (between 40th & 60th days), and during lactation (the first 28 days).

Storage: Store at 15°C - 30°C. Protect from light. Discard unused product after 28 days of first broaching the vial.

How supplied: Enrotron 50 is available in 50-mL and 100-mL multiple dose vials.

References:

- Hooper DC and Wolfson JS. Mechanisms of quinolone action and bacterial killing, in Quinolone Antimicrobial Agents. Washington DC, American Society for Microbiology, 2nd ed., 1993, 53-75.
- Gootz TD and Brighty KE. Fluoroquinolone antibacterials: sar, mechanism of action, resistance and clinical aspects. Medicinal Research Reviews 1996; 16(5): 433-486.
- Drlica K and Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV and the 4 quinolones. Microbiology and Molecular Biology Reviews 1997; 61(3):377-392.

Manufactured by:

Modern Veterinary Therapeutics, LLC
Miami, Florida 33186 - USA
Tel. +1 888 590 9839/ Fax +1 305 503 8588
www.modernveterinarytherapeutics.com
info@modernveterinarytherapeutics.com

**Modern
Veterinary
Therapeutics**

Pr Enrotron 50™

Solution injectable d'enrofloxacin 50 mg/mL
Antibiotique

Description : Chaque mL de la solution injectable contient 50 mg d'enrofloxacin (ingrédient actif), 30 mg d'alcool butylique normal (agent de conservation), de l'hydroxyde de potassium et de l'acide hydrochlorique q.s. (régulateurs de pH) et de l'eau pour injection, q.s.
L'enrofloxacin est un agent chimiothérapeutique de synthèse appartenant à la classe des quinolones dérivées de l'acide carboxylique. Elle exerce une activité antibactérienne contre un large spectre de bactéries Gram positives et Gram négatives (voir tableau 1).
Son nom chimique est Acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-éthyl-1-piperazinyl)-quinoline-3-carboxylique.

Indications :
Enrotron 50 est indiqué pour le traitement des maladies associées aux bactéries sensibles à l'enrofloxacin chez les chiens.

Posologie et mode d'administration : La dose optimale d'Enrotron 50 (solution injectable d'enrofloxacin) a été établie à 2,5 mg/kg (1,13 mg/lb) de poids corporel deux fois par jour (toutes les 12 heures). Enrotron 50 peut être administré deux fois par jour (toutes les 12 heures) chez les chiens, par injection intramusculaire, pendant un maximum de 3 jours (6 doses). Un site d'injection différent doit être utilisé pour chaque traitement. Douze heures après la dernière injection, le traitement devrait se poursuivre avec des comprimés d'enrofloxacin administrés une fois par jour jusqu'à 2 à 3 jours après la disparition des signes cliniques. La durée totale d'un traitement avec de l'enrofloxacin ne devrait pas dépasser 30 jours. Si aucune amélioration n'est observée dans les 5 jours, il convient de réévaluer le diagnostic et d'envisager un traitement différent.

Contre-indications : L'enrofloxacin est contre-indiquée chez les chiens hypersensibles aux quinolones. Selon les études mentionnées à la section Innocuité animale, l'enrofloxacin est contre-indiquée chez les races canines de petite et moyenne taille durant la phase de croissance rapide (entre l'âge de 2 et 8 mois).

L'innocuité de l'enrofloxacin n'a pas été établie chez les races canines de grande et très grande taille durant la phase de croissance rapide : chez les premiers, cette phase peut durer jusqu'à l'âge d'un an et chez les seconds, jusqu'à l'âge de 18 mois.

Précautions : Les médicaments de la famille des quinolones devraient être utilisés avec prudence chez les animaux atteints ou soupçonnés d'être atteints de désordres du système nerveux central (SNC). Chez ces animaux, les quinolones ont, dans de rares cas, été associées à une stimulation du SNC pouvant entraîner des crises convulsives. Il a été démontré que les médicaments de la famille des quinolones pouvaient produire une érosion des cartilages des articulations portantes et d'autres signes d'arthropathies chez les animaux immatures de différentes espèces.

Interactions Médicamenteuses : L'utilisation concomitante d'autres médicaments métabolisés dans le foie peut réduire la vitesse d'élimination à la fois des quinolones et des autres médicaments. Aucune incompatibilité avec d'autres médicaments n'est connue pour l'instant.

Mises en garde : Pour réduire les risques de développement de résistance aux antimicrobiens :
- les fluoroquinolones telles qu'Enrotron 50 devraient être utilisées avec discernement ;
- Enrotron 50 ne devrait pas être utilisé chez les animaux producteurs d'aliments.

Garder hors de la portée des enfants.

Réactions Indésirables :

Réactions après l'homologation : Les effets indésirables suivants, quoique rares, ont été déclarés sur une base volontaire après l'homologation du médicament. Les catégories de réactions sont énumérées par ordre décroissant de fréquence, par grand système.

Gastro-intestinales : anorexie, diarrhée, vomissements, augmentation des enzymes hépatiques;

Neurologiques : ataxie, crises épileptiformes;

Comportementales : dépression, léthargie, nervosité.

Microbiologie : L'enrofloxacin, un composé bactéricide appartenant au groupe des 4-fluoroquinolones, exerce une activité contre un large spectre de bactéries Gram négatives et Gram positives. Les fluoroquinolones exercent leur effet bactéricide en interagissant avec deux enzymes intercellulaires essentielles à la transcription, à la synthèse et à la réplication de l'ADN bactérien : l'ADN-gyrase (ADN-topoisomérase II) et l'ADN-topoisomérase IV. On croit que les fluoroquinolones se fixent activement aux complexes ADN-enzyme, ce qui inhibe les processus vitaux catalysés par les enzymes (enroulement de l'ADN en superhélice et dédoublement chromosomique)¹. Le résultat de l'intervention d'une fluoroquinolone est la fragmentation de l'ADN et la mort de la cellule bactérienne.^{2,3}

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'enrofloxacin ont été déterminées pour des isolats provenant d'infections bactériennes naturelles du derme et des appareils digestif, respiratoire et urinaire de chiens et de chats. Sept cent trente-huit (738) isolats ont été recueillis dans 14 laboratoires d'analyses médicales à l'échelle des États-Unis. L'identité des bactéries a été confirmée par l'examen des caractères morphologiques des colonies, par coloration de Gram et par épreuves biochimiques; l'identification des mycoplasmes a été effectuée par l'examen des caractères morphologiques des colonies et par coloration de Dienes. La sensibilité in vitro de tous les isolats bactériens et mycoplasmatiques a été déterminée par la méthode de dilutions successives de l'enrofloxacin en bouillon, et les valeurs de CMI50 et de CMI 90 obtenues pour l'enrofloxacin sont présentées au tableau 1. Les épreuves de sensibilité in vitro ont été réalisées conformément aux lignes directrices fixées par la Commission nationale de normes de laboratoires d'analyses médicales (NCCLS; document M31-P, volume 14, 20 novembre).

Entreposage : Entreposer entre 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter le produit inutilisé 28 jours après la première ouverture du flacon.

Présentation : Enrotron 50 est offert en flacons à doses multiples de 50 mL et 100 mL.

Références :

- Hooper DC and Wolfson JS. Mechanisms of quinolone action and bacterial killing, in Quinolone Antimicrobial Agents. Washington DC, American Society for Microbiology, 2nd ed., 1993, 53-75.
- Gootz TD and Brighty KE. Fluoroquinolone antibacterials: sar, mechanism of action, resistance and clinical aspects. Medicinal Research Reviews 1996; 16(5):433-486.
- Drlaca K and Zhou X. DNA gyrase, topoisomerase IV and the 4 quinolones. Microbiology and Molecular Biology Reviews 1997; 61(3): 377-392.

Fabriqué pour :

Modern Veterinary Therapeutics, LLC
Miami, Florida 33186 - USA
Tel. +1 888 590 9839/ Fax +1 305 503 8588
www.modernveterinarytherapeutics.com
info@modernveterinarytherapeutics.com

Concentration critique : Considérant les résultats de sensibilité in vitro, les résultats des études pharmacocinétiques et les réponses cliniques obtenues, les concentrations critiques suivantes sont recommandées pour les isolats recueillis chez les chiens. Ces concentrations critiques ont été approuvées par la Commission nationale de normes de laboratoires d'analyses médicales (NCCLS) et sont publiées dans le document M-31:

Diamètre de la zone (mm)	CMI (µg/ml)	Interprétation
> 23	< 0,5	Sensible (S)
18 - 22	1 - 2	Posologie flexible (F)
< 17	> 4	Résistant (R)

Un isolat dit « sensible » signifie que l'agent pathogène sera très certainement inhibé aux concentrations plasmatiques généralement atteintes avec la limite inférieure de l'éventail des doses (2,5 mg/kg de poids corporel deux fois par jour ou 5,0 mg/kg de poids corporel une fois par jour). Un résultat de « posologie flexible » signifie que l'agent pathogène sera probablement inhibé aux concentrations plasmatiques atteintes en respectant les principes du Professional Flexible Labeling (posologie flexible) approuvés par la FDA chez les chiens. Avec l'enrofloxacin, les infections causées par une bactérie « F » peuvent être traitées avec succès en administrant une dose intermédiaire entre la limite inférieure (> 5,0 mg/kg de poids corporel une fois par jour) et la limite supérieure (= 20 mg/kg de poids corporel une fois par jour) de l'éventail de posologie flexible approuvée. La posologie précise sera déterminée à partir d'un examen attentif des relations entre l'hôte (immuno-compétence, stress, site d'infection, etc.), l'agent pathogène (virulence, CMI, début de résistance, etc.) et les propriétés chimiothérapeutiques du produit (efficacité en fonction de la dose vs du temps, effets indésirables retardés, toxicité, etc.). Les isolats qualifiés de « résistants » sont peu susceptibles d'être inhibés aux concentrations plasmatiques atteintes à la suite de l'administration de la plus forte dose approuvée (20 mg/kg de poids corporel une fois par jour). Dans un tel cas, un autre traitement antimicrobien devrait être envisagé. L'élaboration d'une méthode standard repose sur l'utilisation d'organismes dont la qualité est contrôlée en laboratoire pour les deux types d'antibiogrammes standardisés, soit la méthode de diffusion en gélose (méthode des disques) et la méthode des dilutions. Le disque dosé à 5 µg d'enrofloxacin devrait donner les diamètres de zone suivants, et la poudre d'enrofloxacin devrait donner les valeurs de CMI suivantes pour les souches de référence. Les intervalles indiqués pour les organismes témoins sont approuvés par la NCCLS.

Souche contrôlée	Diamètre de zone (mm)	CMI (µg/ml)
E. coli ATCC 25922	32 - 40	0,008 - 0,03
P. aeruginosa ATCC 27853	15 - 19	1 - 4
S. aureus ATCC 25923	27 - 31	-
S. aureus ATCC 25913	-	0,03 - 0,12

Distribution dans l'organisme : Chez les chiens, l'enrofloxacin pénètre dans tous les tissus et liquides organiques. Des concentrations médicamenteuses égales ou supérieures à la CMI pour de nombreux agents pathogènes (voir tableau 1) sont observées dans la plupart des tissus deux heures après l'administration d'une dose de 2,5 mg/kg et se maintiennent pendant 8 à 12 heures après l'administration. Des concentrations particulièrement élevées d'enrofloxacin sont observées dans l'urine.

Confirmation de l'efficacité : L'efficacité clinique a été établie dans le cas d'infections dermiques (plaies et abcès) associées à des souches sensibles telles que Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis et Staphylococcus intermedius d'infections respiratoires (pneumonie, amygdalite, rhinite) associées à des souches sensibles telles que Escherichia coli et Staphylococcus aureus et de cystites associées à des souches sensibles telles que Escherichia coli, Proteus mirabilis et Staphylococcus aureus.

Innocuité animale : Des chiens adultes recevant 3 doses de 12,5 mg/kg par voie intramusculaire suivies de 57 doses de 12,5 mg/kg par voie orale, toutes à intervalles de 12 heures, n'ont manifesté aucun signe clinique important et aucun effet n'a été observé sur les paramètres biochimiques, hématologiques ou histologiques.

Une amélioration marquée des signes cliniques a été observée après l'interruption du traitement. L'examen au microscope a mis en évidence des lésions aux cartilages articulaires après des traitements de 30 jours à une posologie de 5, 15 ou 25 mg/kg chez des chiots âgés de 15-28 semaines. Les épreuves n'ont révélé aucun effet sur les microfilaires en circulation ni sur les vers du cœur adultes (Dirofilaria immitis) chez des chiens traités à une posologie quotidienne de 15 mg/kg pendant 30 jours. Aucun effet sur les valeurs de cholinestérase n'a été observé.

Aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction n'a été observé chez des chiens mâles ayant reçu des doses quotidiennes de 15 mg/kg pendant 10 jours consécutifs à 90, à 45 et à 14 jours avant l'accouplement, ni chez des chiennes ayant reçu des doses quotidiennes de 15 mg/kg pendant 10 jours consécutifs à quatre reprises : entre 30 et 0 jours avant l'accouplement, au début de la gestation (entre les 10^e et 30^e jours), à la fin de la gestation (entre les 40^e et 60^e jours) et pendant la lactation (les 28 premiers jours).

Entreposage : Entreposer entre 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter le produit inutilisé 28 jours après la première ouverture du flacon.

Présentation : Enrotron 50 est offert en flacons à doses multiples de 50 mL et 100 mL.

Références :

- Hooper DC and Wolfson JS. Mechanisms of quinolone action and bacterial killing, in Quinolone Antimicrobial Agents. Washington DC, American Society for Microbiology, 2nd ed., 1993, 53-75.
- Gootz TD and Brighty KE. Fluoroquinolone antibacterials: sar, mechanism of action, resistance and clinical aspects. Medicinal Research Reviews 1996; 16(5):433-486.
- Drlaca K and Zhou X. DNA gyrase, topoisomerase IV and the 4 quinolones. Microbiology and Molecular Biology Reviews 1997; 61(3): 377-392.

Tableau 1 - Valeurs de CMI pour l'enrofloxacin contre des agents pathogènes des chiens et des chats (isolats de laboratoire d'analyses médicales, 1997)

Organisme	N ^o d'isolats	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
Bordetella spp.	25	0,5	0,5
Enterococcus spp.	40	1	2
Escherichia coli	138	0,03	0,06
Klebsiella pneumoniae	32	0,06	0,12
Mycoplasma spp.	76	0,25	0,5
Pasteurella spp.	16	0,015	0,03
Proteus spp.	88	0,12	0,25
Pseudomonas aeruginosa	69	1	8
Salmonella spp.	15	0,06	0,25
Staphylococcus intermedius	119	0,12	0,25
Staphylococcus spp.	120	0,12	0,25

