

PRILOG I.

SAŽETAK OPIS SVOJSTAVA PROIZVODA

Milteforan, 20 mg/mL
oralna otopina za pse
KLASA: UP/I-322-05/24-01/359
URBROJ: 525-09/584-24-3
NL/V/0405/001/DC

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2024.

ODOBRENO



1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Milteforan, 20 mg/mL, oralna otopina za pse

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadrži:

Djelatna tvar:

Miltefozin20 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari:
Hidroksipropilceluloza
Propilenglikol
Voda, pročišćena

Bistra, bezbojna i viskozna otopina za primjenu kroz usta.

3. KLINIČKE POJEDINOSTI

3.1 Ciljne vrste životinja

Pas.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Liječenje kliničkih znakova lišmanioze pasa uzrokovane s *Leishmania infantum*.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

3.4 Posebna upozorenja

Klinički znakovi bolesti počinju se izrazito smanjivati odmah nakon početka liječenja i značajno su smanjeni nakon 2 tjedna. Klinička slika se nastavlja poboljšavati tijekom najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja.

Lišmanioza pasa je zoonoza koju prenose papatači (*Phlebotomus* spp.), a rezervoar bolesti su psi. Ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom (VMP) ne postiže se izlječenje ni potpuno uklanjanje parazita iz limfnih čvorova i drugih tkiva liječenih pasa. S obzirom da se liječenjem ne može postići eliminacija paraziti iz pasa i da bolest može biti smrtonosna, preporučuje se eutanazija životinja lošeg općeg stanja i/ili životinja koje žive u neposrednoj blizini osoba oslabljenog imuniteta.

Sprječavanje treba biti dio programa sustavnog suzbijanja lišmanioze pasa. Insekticidi s dugim djelovanjem za primjenu na kožu (nakapavanjem ili ovratnici) trebaju se primijeniti psima koji žive u enzootskim područjima ili prije odlaska u takva područja i treba ih primjenjivati tijekom cijelog razdoblja mogućeg izlaganja papatačima/ili njihove aktivnosti.

Također se preporučuje držanje psa u zatvorenom prostoru od sumraka do zore tijekom sezone aktivnosti papatača.

Neopravdana primjena antiprotozoika ili primjena koja nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava može povećati mogućnost razvoja rezistencije i dovesti do smanjene djelotvornosti. Odluka o primjeni VMP-a treba se temeljiti na potvrdi dijagnoze lišmanioze za svaku životinju.

Prijavljeni su slučajevi rezistencije *Leishmania infantum* ili ponovne pojave kliničkih znakova nakon liječenja pasa i ljudi miltefozinom.

U slučaju sumnje na rezistenciju na miltefozin, inficiranog psa treba liječiti odgovarajućim insekticidima za sustavnu ili kožnu primjenu ako živi u enzootskom području, kako bi se smanjio rizik od širenja rezistentnih parazita.

Dokazana je križna rezistencija *Leishmania infantum* na miltefozin i amfotericin B.

Prilikom donošenja odluke o primjeni ovog VMP-a treba uzeti u obzir lokalne podatke o osjetljivosti ciljnih parazita, kad god su dostupni.

U slučaju sumnje na rezistenciju parazita, preporučuje se provođenje odgovarajućih dijagnostičkih testova (npr. lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu, engl. *real time polymerase chain reaction* - RT-PCR). Potvrđene slučajeve rezistencije parazita treba prijaviti nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nadležnom tijelu.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Preporučuje se VMP politu po hrani životinje, kako bi se osiguralo da joj želudac nije prazan prije primjene te posljedično smanjili probavni štetni događaji.

Primjena u pasa s teškim poremećajem funkcije jetre i srca treba se temeljiti na procjeni veterinaru o omjeru koristi i rizika.

Ako sumnjate da bi vaša kuja mogla biti gravidna, obratite se veterinaru za savjet prije primjene VMP-a.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Ovaj VMP može izazvati nadražaj očiju i kože. Izbjegavajte kontakt VMP-a s kožom, sluznicama (uključujući kontakt ruku s ustima) i očima (uključujući kontakt ruku s očima).

Pri rukovanju VMP-om treba nositi osobnu zaštitnu opremu koju čine naočale i nepropusne rukavice.

U slučaju nehotičnog kontakta VMP-a s kožom ili očima, izložene dijelove kože i oči treba oprati s obilnom količinom vode.

Ako nadražaj kože ili očiju potraje, potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Liječenim psima se ne smije dopustiti da ližu ljude odmah nakon primjene VMP-a.

Miltefozin se pokazao fetotoksičnim, embriotoksičnim i teratogenim u laboratorijskih životinja.

Trudnice i žene koje planiraju trudnoću ili za koje postoji mogućnost da su trudne, ne smiju primjenjivati VMP.

Miltefozin može izazvati štetne učinke, posebice na želučano-crijevni sustav nakon gutanja.

Izbjegavajte nehotično gutanje VMP-a (uključujući nakon kontakta ruku s ustima), a to posebice trebaju izbjegavati djeca.

Zatvorite bočicu odmah nakon primjene VMP-a, kako bi se djeci onemogućio pristup sadržaju. Ne ostavljajte štrcaljku s otopinom unutar pogleda i dohvata djece.

Kako bi se djeci onemogućio pristup upotrijebljenoj štrcaljki, treba ju vratiti u originalno pakiranje odmah nakon primjene VMP-a. Vratite bočicu i štrcaljku u kartonsku kutiju i čuvajte ih na sigurnom mjestu izvan pogleda i dohvata djece.

Izbjegavajte mogućnost pristupa djece hrani za pse kojoj je dodan ovaj VMP. Kako biste djeci onemogućili pristup lijekovitoj hrani, VMP treba politi po dijelu obroka i pričekati da ga životinja potpuno pojede, a zatim joj dati ostatak obroka. VMP treba primijeniti izvan pogleda i dohvata djece. Svu nepojedenu lijekovitu hranu treba odmah ukloniti iz zdjelice, a zdjelicu temeljito oprati.

U slučaju da se VMP nehotice proguta, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Pas:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja:	Povraćanje*, proljev*
---	-----------------------

* pojavljuje se unutar 5 do 7 dana nakon početka liječenja i obično traje 1 do 2 dana. Ti su učinci bili reverzibilni na kraju liječenja ovim VMP-om i nije ih bilo potrebno specifično liječiti. Ako se pojave navedeni neželjeni učinci, odmah obavijestite veterinara. Istovremena primjena antiemetika može smanjiti rizik od ovih nuspojava.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku, ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima dokazan je teratogeni (u štakora), fetotoksični, embriotoksični i maternotoksični učinak, kao i učinak na plodnost mužjaka i ženki (u štakora). Nije ispitana neškodljivost VMP-a tijekom graviditeta i laktacije te u rasplodnih životinja.

Graviditet i laktacija:

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije.

Plodnost:

Ne primjenjivati u rasplodnih životinja.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nije poznata.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Primjena kroz usta.

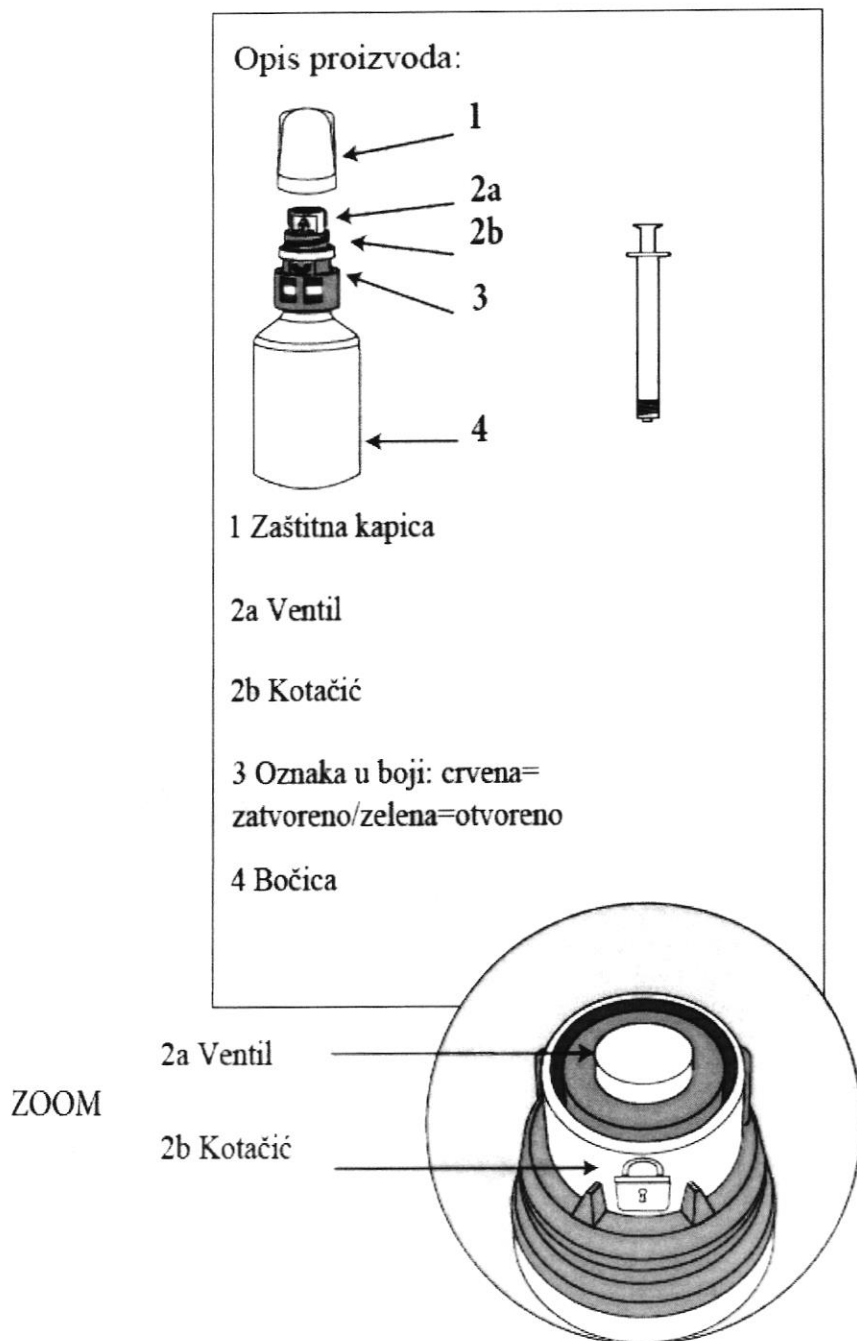
VMP treba primijeniti u dozi 2 mg/kg tjelesne težine, što odgovara 1 mL oralne otopine na 10 kg tjelesne težine. VMP treba politi po dijelu obroka i ponuditi psu jednom dnevno tijekom 28 dana. Nakon što životinja potpuno pojede lijekovitu hranu, može joj se ponuditi ostatak obroka.

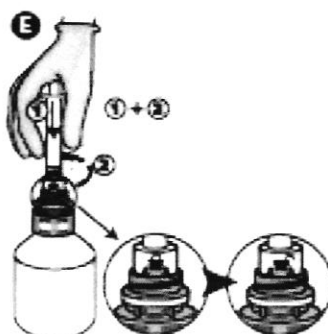
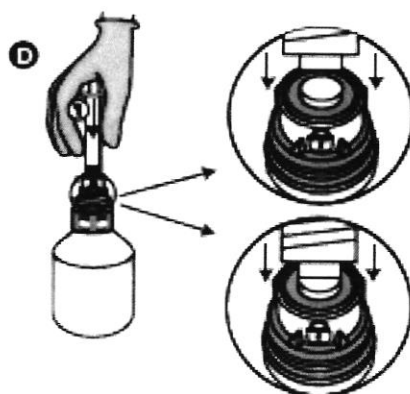
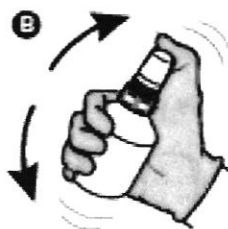
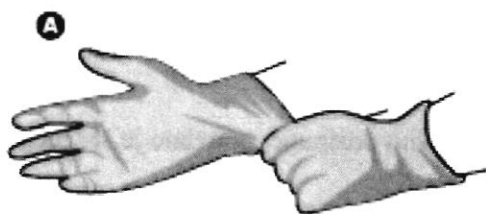
Budući da je parazit također prisutan u dubokim tkivima (koštana srž, limfni čvorovi, slezena, jetra), važno je pridržavati se preporučenog trajanja liječenja (28 dana), kako bi se osigurala djelotvornost VMP-a.

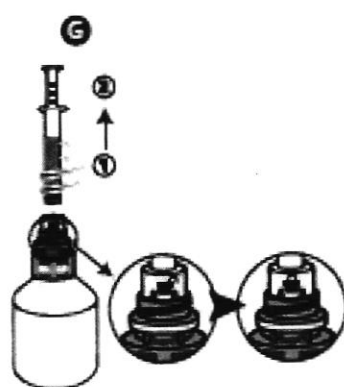
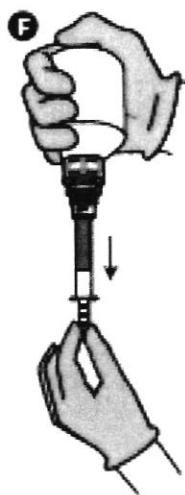
Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu prije i tijekom liječenja.

Subdoziranje može rezultirati nedjelotvornom primjenom i pogodovati razvoju rezistencije.

Oralna otopina dostupna je u niže opisanom pakiranju:







Milteforan, 20 mg/mL
oralna otopina za pse
KLASA: UP/I-322-05/24-01/359
URBROJ: 525-09/584-24-3
NL/V/0405/001/DC

Marija Lovrić, veterinarica

travanj 2024.

ODBORNO

- A. Pri rukovanju VMP-om nosite zaštitne rukavice.
- B. Snažno protresite bočicu prije primjene.
- C. Odvrnite zaštitnu kapicu.
- D. Pričvrstite štrcaljku na gornji bijeli dio čepa (kotačić) snažnim pritiskivanjem.
- E. Tijekom pritiskivanja okrećite štrcaljku udesno (u smjeru kazaljke na satu) dok se ne pojavi zelena oznaka.
- 1 + 2 istovremeno
- F. Izuzmite potreban volumen VMP-a u štrcaljku.
- G. Odvrnite štrcaljku s čepa bez pritiskivanja i okretanjem ulijevo (u smjeru suprotnom od kazaljke na satu) dok se ponovno ne pojavi crvena oznaka, a zatim nastavite okretati kako bi se štrcaljka odvojila. Sustav se može zatvoriti i ručnim okretanjem kotačića.
- H. Ponovno pričvrstite zaštitnu kapicu. Preporučenu dozu treba dodati u hranu psa tako da se polije po dijelu obroka i pričekajte da životinja potpuno pojede ljekovitu hranu, a zatim joj treba ponuditi ostatak obroka.

Nemojte prati štrcaljku.

Skinite zaštitne rukavice i pravilno ih spremite u njihov držač.

Kako bi se osigurala ispravna primjena VMP-a, pogledajte crteže s objašnjenjima i video:

<https://player.vimeo.com/video/848683785?h=863f2b2f85>

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Ispitivanje predoziranja s dozama koje su bile do dva puta veće od preporučene doze tijekom 28 dana pokazalo je nuspojave kao što je: nekontrolirano povraćanje.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Nije primjenjivo.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kod: QP51DX07

4.2 Farmakodinamika

Miltefozin djeluje protiv lišmanija *in vitro* te protiv *L. infantum* i u životinja.

Opisano je da miltefozin ima izravan učinak na parazite, odnosno sprječava biosintezu fosfolipida i metabolizam alkilnih lipida, tako što utječe na mitohondrijske citokrom C oksidaze i potiče depolarizaciju mitohondrija i smanjenje unutarstaničnih razina ATP-a te smrt stanice sličnu apoptozi.

Prijavljeni su slučajevi rezistencije *Leishmania infantum* izolirane iz pasa i ljudi na miltefozin. Dokazana je križna rezistencija *Leishmania infantum* na miltefozin i amfotericin B. Rezistencija bi mogla biti posljedica smanjenog nakupljanja miltefozina unutar lišmanija zbog povećanog istiskivanja tvari iz stanice (efluks), posredovanog prekomjernim iskazivanjem ABC (engl. *ATP-binding cassette*) transportnog P-glikoproteina i/ili zbog smanjenog unosa miltefozina u stanicu inaktivacijom njegovog transportnog mehanizma, koji se sastoji od transportera miltefozina i njegove beta podjedinice.

Mehanizmi prirodne rezistencije *L. infantum* na miltefozin uključuju više čimbenika, npr. odsutnost gena za 3'nukleotidazu/nukleazu (NUC1 i NUC2).

Milteforan, 20 mg/mL

oralna otopina za pse

KLASA: UP1-322-05 24-01 359

URBROJ: 525-09/584-24-3

NL/V/0405/001/DC

travanj 2024.

ODGOBRENO

4.3 Farmakokinetika

Nakon primjene psima kroz usta miltefozin se gotovo potpuno apsorbira, pri čemu je apsolutna bioraspoloživost 94%. Za miltefozin je svojstveno dugo poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2} = 160$ sati) i mali klirens iz plazme ($Cl = 0,04$ mL/kg/min). Nakon primjene prve preporučene doze 2 mg/kg tjelesne težine u nahranjenih pasa, najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) je približno 5230 ng/mL, uz T_{max} 6 sati.

Nakon ponavljane primjene preporučene doze 2 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom 28 dana u nahranjenih pasa, C_{max} je približno 32582 ng/mL, a AUC_{0-t} nakon zadnje primjene je 649617 ng.sat/mL. Ponavljane primjene VMP-a tijekom 28 dana dovode do nakupljanja miltefozina, uz faktor akumulacije 7,65.

Miltefozin se većinom izlučuje fecesom, a približno 10% primijenjene doze izlučuje se u obliku izvorne tvari fecesom. Izlučivanje miltefozina urinom je zanemarivo.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj VMP ne smije se miješati s drugim VMP-ima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 12 tjedana.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj VMP nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Bočica izrađena od polietilen tereftalata (PET), zatvorena s polipropilenskom (PP) zaštitnom kapicom za uzorkovanje i silikonskim čepom te pakirana zajedno s polipropilenskom (PP) graduiranom štrcaljkom volumena 3 mL, s oznakama za svaki 0,1 mL.

Kartonska kutija sadrži jednu bočicu s 30, 60 ili 90 mL i jednu štrcaljku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

VIRBAC

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/24-01/359

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. travnja 2024. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

Milteforan, 20 mg/mL
oralna otopina za pse
KLASA: UP I-322-05/24-01/359
URBROJ: 525-09/584-24-3
NL/V-0405-001/DC

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2024.

ODOBRENJE



10/25