

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

LEVOFLOK, 100 mg/mL
otopina za primjenu u vodi za piće,
za kokoši, purane i kuniće
KLASA: UP/I-322-05/23-01/279
URBROJ: 525-09/584-23-2
ES/V/0145/001/A/013

1/15

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2023.
ODOBRENO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

LEVOFLOK, 100 mg/mL, otopina za primjenu u vodi za piće, za kokoši, purane i kuniće (CY, EL, ES, HR, HU, IT, PL, PT)

FLUONIX 100 mg/ml otopina za primjenu u vodi za piće, za kokoši, purane i kuniće (DE)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadržava:

Djelatna tvar:

Enrofloksacin 100,0 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
Benzilni alkohol (E 1519)	0,014 mL

Bistra, žućkasta, vodena otopina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Kokoš (tovni pilići)

Puran (za proizvodnju mesa)

Kunić

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Liječenje infekcija uzrokovanih sljedećim mikroorganizmima osjetljivima na enrofloksacin:

Kokoši

Avibacterium paragallinarum

Pasteurella multocida

Mycoplasma gallisepticum

Mycoplasma synoviae

Purani

Pasteurella multocida

Mycoplasma gallisepticum

Mycoplasma synoviae

Kunići

Liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih s *P. multocida*.

3.3. Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar, druge (fluoro)kinolone ili na bilo koju pomoćnu tvar.

LEVOFLOK, 100 mg/mL
otopina za primjenu u vodi za piće,
za kokoši, purane i kuniće
KLASA: UP/I-322-05/23-01/279
URBROJ: 525-09/584-23-2
ES/V/0145/001/A/013

2/15

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2023.

ODOBRENO

3.4 Posebna upozorenja

Liječenjem infekcija uzrokovanih s *Mycoplasma* spp. ne postiže se uvijek iskorjenjivanje tih mikroorganizama.

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se ne smije primjenjivati ako je u jatu predviđenom za liječenje prethodno utvrđena pojava rezistencije/križne rezistencije na (fluoro)kinolone.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Prilikom primjene ovog VMP-a treba se pridržavati nacionalnih i lokalnih propisa o primjeni antimikrobnih tvari.

Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje kliničkih slučajeva koji su slabo reagirali ili za koje se očekuje da će slabo reagirati na antimikrobne tvari iz drugih skupina.

Kad god je moguće, primjenu fluorokinolona treba temeljiti na rezultatima ispitivanja osjetljivosti mikroorganizama.

Ukoliko primjena VMP-a nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava, može se povećati učestalost bakterija rezistentnih na fluorokinolone te se može smanjiti učinkovitost liječenja s drugim kinolonima, zbog moguće pojave križne rezistencije.

Primjena fluorokinolona tijekom rasta životinja u kombinaciji sa značajnim i dugotrajnim povećanjem unosa vode za piće, primjerice zbog visokih temperatura, te tako i s povećanjem unosa djelatne tvari, može biti povezana s oštećenjem zglobne hrskavice.

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

(Fluoro)kinoloni mogu uzrokovati alergijske reakcije u preosjetljivih osoba. Osobe preosjetljive na (fluoro)kinolone trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om.

Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom i očima. Pri rukovanju s VMP-om treba nositi osobnu zaštitnu opremu koju čine zaštitne rukavice. U slučaju kontakta s VMP-om, izloženi dio tijela odmah treba oprati s puno vode. Ako se nakon izlaganja VMP-u pojave simptomi, kao što je osip, potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu. Oticanje lica, usana ili područja oko čiju, kao i otežano disanje, ozbiljniji su simptomi i zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Ne smije se pušiti, jesti niti piti tijekom rada s ovim VMP-om.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Nisu poznati.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, 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

Graviditet:

Laboratorijskim pokusima na štakorima nisu dokazani teratogeni učinci. Pokusi provedeni na ženkama kunića nisu pokazali teratogene učinke na fetuse.

Laktacija:

Pokus provedeni na kunićima u laktaciji nisu pokazali toksične učinke na sisajuće kuniće tijekom prvih 16 dana života. Stariji kunići mogu eliminirati enrofloksacin.

Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procjeni omjer koristi i rizika.

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

In vitro je dokazano antagonističko djelovanje fluorokinolona i bakteriostatskih antimikrobnih tvari, kao što su makrolidi, tetraciklini i fenikoli.

Istovremena primjena tvari koje sadržavaju aluminij, željezo ili kalcij može smanjiti apsorpciju enrofloksacina. VMP se ne smije dodavati u otopine ili spremnike koji sadržavaju aluminij, kalcij, željezo i cink zbog moguće tvorbe kelata.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Primjena u vodi za piće.

Kokoši i purani

10 mg enrofloksacina/kg tjelesne težine/dan (odgovara 0,1 mL VMP-a/kg tjelesne težine/dan), tijekom 3 do 5 uzastopnih dana.

Liječenje treba trajati tijekom 5 uzastopnih dana u slučaju mješovitih infekcija i kroničnih progresivnih bolesti. Ako se nakon 2 do 3 dana ne postigne kliničko poboljšanje, treba razmotriti promjenu antimikrobnog liječenja na temelju ispitivanja osjetljivosti.

Kunići

10 mg enrofloksacina/kg tjelesne težine/dan, tijekom 5 uzastopnih dana (odgovara 0,1 mL VMP-a/kg tjelesne težine/dan).

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, i izbjeglo subdoziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

Unos lijekovite vode ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, koncentraciju enrofloksacina treba prilagoditi unosu vode.

Na temelju preporučene doze te broja i težine životinja koje treba liječiti, točnu dnevnu koncentraciju VMP-a treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{mL VMP-a/kg tjelesne težine/dan} \times \text{prosječna tjelesna težina (kg) životinja koje treba liječiti}}{\text{prosječni dnevni unos vode (L/životinja)}} = \text{mL VMP-a na litru vode za piće}$$

VMP svakog dana treba svježe razrijediti s vodom za piće, neposredno prije primjene.

Životinje trebaju imati dovoljan pristup sustavu napajanja kako bi se osigurao odgovarajući unos vode. Tijekom liječenja životinjama ne smiju biti dostupni drugi izvori vode za piće, osim vode s VMP-om.

Za doziranje VMP-a treba koristiti odgovarajuću i ispravno umjerenu opremu.

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

Nakon primjene doze 20 mg/kg tjelesne težine (dvostruka propisana doza) tijekom 15 uzastopnih dana (3 puta duže od propisanog trajanja liječenja) nisu primijećene nuspojave. U slučaju predoziranja može se očekivati slabija stimulacija spontanijih kretanja pa liječenje trebati prekinuti.

Predožiranje fluorokinolonima može izazvati mučninu, povraćanje i proljev.

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

Kokoši (tovni pilići):

meso i iznutrice 7 dana

Purani:

meso i iznutrice 13 dana

Kunići:

meso i iznutrice 2 dana

Nije za primjenu u nesilica jaja za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati pilenkama nesilica jaja za ljudsku prehranu u razdoblju od 14 dana prije početka nesenja.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01MA90

4.2. Farmakodinamika

Način djelovanja

Ciljne molekule fluorokinolona su dva enzima važna za replikaciju DNK i transkripciju, odnosno DNK giraza i topoizomeraza IV. Oni mijenjaju konfiguraciju molekule DNK u reakcijama prilikom cijepanja izvornih lanaca i sinteze novih, komplementarnih lanaca. Na početku se odcijepi oba lanca dvostruke uzvojnice DNK. Zatim, udaljeni segment DNK prolazi između odcijepljenih lanaca, prije nego što se sintetiziraju komplementarni lanci. Molekule fluorokinolona uzrokuju inhibiciju ciljnih enzima nekovalentnim vezanjem u reakcijama srednje faze replikacije, pri čemu su oba izvorna lanca DNK odcijepljena, ali ostaju kovalentno vezana za enzime. Sinteza lanaca DNK u replikacijskim vilicama i translacijskih kompleksa ne može se nastaviti preko tih kompleksa enzim-DNK-fluorokinolon, te se zbog njihove inhibicije aktiviraju mehanizmi koji izazivaju brzu smrt patogenih bakterija, ovisno o koncentraciji antimikrobne tvari.

Antibakterijski spektar

Enrofloxacin je učinkovit protiv mnogih gram-negativnih bakterija, protiv gram-pozitivnih bakterija i *Mycoplasma* spp.

LEVOFLOK, 100 mg/mL
otopina za primjenu u vodi za piće,
za kokoši, purane i kuniće
KLASA: UP/I-322-05/23-01/279
URBROJ: 525-09/584-23-2
ES/V/0145/001/A/013

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2023
ODOBRENO

In vitro osjetljivost je utvrđena u sojeva (i) gram-negativnih vrsta poput *Pasteurella multocida* i *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum* te (ii) *Mycoplasma gallisepticum* i *Mycoplasma synoviae*.

Tipovi i mehanizmi rezistencije

Poznato je pet mehanizama rezistencije na fluorokinolone, (i) mutacije gena koji kodiraju DNK girazu i/ili topoizomerazu IV, što dovodi do promjena tih enzima, (ii) promjene propusnosti stijenke gram-negativnih bakterija za antibakterijske tvari, (iii) mehanizmi istiskivanja antibakterijskih tvari iz stanice (efluks), (iv) rezistencija posredovana plazmidom i (v) proteini koji štite girazu. Svi ovi mehanizmi uzrokuju smanjenu osjetljivost bakterija na fluorokinolone. Pojava križne rezistencija na antibakterijske tvari iz skupine fluorokinolona je uobičajena. U EU je prijavljena rezistencija *Mycoplasma synoviae*.

4.3. Farmakokinetika

Enrofloksacin ima relativno veliku bioraspoloživost nakon primjene kroz usta, u mišić i pod kožu u gotovo svih ispitivanih vrsta.

Nakon primjene enrofloksacina kokošima i kunićima kroz usta, najveća koncentracija u plazmi postignuta je između 0,5 i 2,5 sata. Najveća koncentracija nakon primjene terapijskih doza je između 1 i 2,5 µg/mL.

Istovremena primjena spojeva koji sadržavaju polivalentne katione (antacidi, mlijeko ili mliječna zamjenica) kroz usta smanjuje bioraspoloživost fluorokinolona.

Fluorokinoloni vrlo dobro difundiraju u tjelesne tekućine i tkiva te u njima postižu veće koncentracije od onih u plazmi. Također se dobro distribuiraju u kožu, kosti i sjeme, dospijevaju u prednju i stražnju očnu komoru te prolaze kroz placentu i krvno-moždanu barijeru. Fluorokinoloni se nakupljaju i u fagocitima (alveolarni makrofagi, neutrofili), što objašnjava njihovu učinkovitost protiv unutarstaničnih mikroorganizama.

Udio metaboliziranog enrofloksacina varira među vrstama te je približno 50 do 60%. Enrofloksacin se u jetri biotransformira u aktivni metabolit ciprofloksacin. Općenito, fluorokinoloni se metaboliziraju hidrosilacijom i oksidacijom u oksofluorokinolone. Također su moguće N-desalkilacija i konjugacija s glukuronskom kiselinom.

Glavni put izlučivanja je kroz bubrege, ali se izlučuje i putem žuči. Izlučivanje kroz bubrege je pasivno, glomerularnom filtracijom i aktivno, tubularnom sekrecijom kroz pumpe za anorganske anione.

Kokoši

Nakon primjene 10 mg/kg tjelesne težine kroz usta najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) 2,5 µg/mL postignuta je za 1,6 sati, uz bioraspoloživost približno 64%. Vrijeme poluživota u plazmi je bilo 14 sati, a prosječno vrijeme zadržavanja u organizmu 15 sati.

Kunići

Nakon primjene propisane doze VMP-a, 10 mg enrofloksacina/kg tjelesne težine/dan, u vodi za piće tijekom 5 uzastopnih dana, C_{max} je bila približno 350 ng/mL, a prosječni udio metaboliziranog enrofloksacina u ciprofloksacin 26,5%.

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: 3 mjeseca.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja prema uputama: 24 sata.

5.3. Posebne mjere čuvanja

Ovaj VMP nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Spremnici izrađeni od bijelog polietilena velike gustoće i zatvoreni s brtvom i čepom na navoj. Čep je izrađen od polietilena velike gustoće i zapečaćen sigurnosnim mehanizmom.

Veličine pakiranja:

boca s 250 mL

boca s 1 L

kanister s 5 L

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

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/20-01/124

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. lipnja 2015.godine.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

13. travnja 2023. godine

LEVOFLOK, 100 mg/mL
otopina za primjenu u vodi za piće,
za kokoši, purane i kuniće
KLASA: UP/I-322-05/23-01/279
URBROJ: 525-09/584-23-2
ES/V/0145/001/A/013

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2023.
ODOBRENO

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

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

VMP se izdaje na veterinarski recept.

LEVOFLOK, 100 mg/mL
otopina za primjenu u vodi za piće,
za kokoši, purane i kuniće
KLASA: UP/I-322-05/23-01/279
URBROJ: 525-09/584-23-2
ES/V/0145/001/A/013

8/15

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2023.
ODOBRENO