



Бр. 14-6692/4
14.01.2016 година

Агенцијата за храна и ветеринарство на барање на ВИТА ВЕТ - Скопје бр. 14-6692/1 од 23.09.2015 година, а врз основа на член 8, член 14, член 17 став (1) и член 21 од Законот за ветеринарно - медицински препарати ("Службен весник на Република Македонија" 42/10, 136/11 и 149/15) донесува

ОДОБРЕНИЕ за ставање во промет

На ВИТА ВЕТ - Скопје се одобрува ставање во промет на ветеринарно - медицинскиот препарат ZUPREVO 40 mg/ml inj. sol. (ЗУПРЕВО 40мг/мл инј. сол.) – раствор за инјектирање за парентерална примена кај свињи - ad us. vet. под следните услови:

Име	ZUPREVO 40 mg/ml inj. sol. (ЗУПРЕВО 40мг/мл инј. сол.) – раствор за инјектирање за парентерална примена кај свињи
Состав:	1мл раствор содржи: 40.0мг/мл Тилдипирозин
Облик:	Раствор за инјектирање за парентерална примена
Пакување:	Кутија која содржи 1 шишенце од 20мл, 50мл, 100мл или 250мл
Издавање:	Ветеринарно - медицински препарати што се применуваат само во здравствена организација и носат ознака (З).
Производител:	INTERVET INTERNATIONAL GMBH, Германија
Носител на одобрение:	ВИТА ВЕТ – Скопје
АХВ број	1186

Ова решение важи 5 (пет) години од датумот на неговото донесување.

Упатството за употреба на препаратот е составен дел на Решението. Носителот на одобрението за ставање во промет е должен да ја извести Агенцијата за секоја настаната промена во производниот процес, производната локација, начинот на пакување и други промени во врска со производот, и за сознанија за појава на несакани ефекти или за било какви други информации кои сериозно би влијаеле на здравјето на животните или луѓето.

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Агенцијата за храна и ветеринарство на барање на ВИТА ВЕТ - Скопје бр. 14-6692/1 од 23.09.2015 година, а врз основа на член 8, член 14, член 17 став (1) и член 21 од Законот за ветеринарно - медицински препарати ("Службен весник на Република Македонија" 42/10, 136/11 и 149/15) и предлогот од стручната комисија за регистрација на ветеринарно - медицински препарати од 5-тата седница одржана на ден 04.12.2015 година, одлучи како во диспозитивот на ова решение. Такса во износ од 30.748,00 денари уплатена со уплатница во корист на Буџетот на Република Македонија согласно член 19 став (3) од



Законот за ветеринарно - медицински препарати ("Службен весник на Република Македонија" 42/10, 136/11 и 149/15).

УПАТСТВО ЗА ПРАВНО СРЕДСТВО: Незадоволната странка против ова решение може да поведе управен спор пред Управниот суд на Република Македонија во рок од 30 дена од денот на добивањето на решението.

Директор,
м-р **Зоран Поповски**



ДОСТАВЕНО ДО:
-Носител на одобрение
-Архива

Изработил: м-р Мартин Јошески
Одобрил: Блажо Јаневски



УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА
ZUPREVO 40 mg/ml раствор за инјектирање за свињи
за употреба во ветеринарната медицина

1. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ ИЛИ НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОИЗВОДСТВО, КОЈ Е ОДГОВОРЕН ЗА ПУШТАЊЕ НА СЕРИЈАТА ВО ПРОМЕТ, АКО Е РАЗЛИЧНО

Носителот на одобрението за ставање во промет:
ВИТА-ВЕТ п.п.т.у. Скопје,
ул. "Тајмишка" бр. 32,
Скопје, Р. Македонија

Производител одговорен за пуштање на серија на ВМП во промет:
INTERVET INTERNATIONAL GmbH
Feldstraße 1a, D-85716
Unterschleißheim, Germany

2. ИМЕ НА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ZUPREVO 40 mg/ml раствор за инјектирање за свињи
Тилдипирозин

3. СОДРЖИНА НА АКТИВНА СУПСТАНЦА И ДРУГИ СОСТОЈКИ

Ветеринарно медицинскиот производ е бистар жолтеникав раствор за инјектирање кој содржи 40.0 mg/ml тилдипирозин

4. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Третман и метафилакса на свинската респираторна болест (СРБ) поврзана со *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* и *Haemophilus parausis* осетливи на тилдипирозин.

Пред имплементација на метафилаксата треба да се потврди присуството на болеста во стадото.

5. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Не го користете во случај на преосетливост према макролидните антибиотици, лимонската киселина или пропилен гликолот.
Не го применувајте интравенски.

6. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во многу ретки случаи, може да се јават индивидуални шокови реакции со потенциално фатален исход.

Во многу ретки случаи, забележана е минлива летаргија кај прасињата.

Во тек на клиничките испитувања, многу често биле забележани болка при инјектирањето и оток на местото на инјектирање кај третираниите свињи. Овие отоци исчезнувале во рок од 1 до 6 дена.

По примената на максимално препорачаниот инјекциски волумен од 5 ml, реакции на местото на инјектирање комплетно исчезнувале во рок од 21 ден.

Фреквенцијата на несакани реакции е дефинирана со користење на следниов договор:

- многу честа (повеќе од 1 кај 10 животни покажуваат несакани реакции во текот на еден третман)
- честа (повеќе од 1, но помалку од 10 животни кај 100 животни)
- невообичаена (повеќе од 1, но помалку од 10 животни кај 1000 животни)
- ретка (повеќе од 1, но помалку од 10 животни кај 10.000 животни)
- многу ретка (помалку од 1 животно кај 10.000 животни, вклучувајќи ги изолираните извештаи).

7. ЦЕЛНИ ВИДОВИ НА ЖИВОТНИ

Свињи

8. ДОЗИРАЊЕ ЗА СИТЕ ЦЕЛНИ ВИДОВИ НА ЖИВОТНИ, ПАТ И НАЧИНИ НА ПРИМЕНА

За интрамускулна примена.

Еднократно применете тилдипирозин во доза од 4 mg/kg телесна тежина (еквивалентно на 1 ml/10 kg телесна тежина).

Се препорачува да се третираат животните во раниот стадиум на болеста и да се евалуира одговорот на третманот во рок од 48 часа по инјектирањето. Ако клиничките знаци на респираторната болест перзистираат или се влошуваат, или ако се јават повторно, треба да се направи промена во лекувањето со примена на друг антибиотик или тоа да се продолжи до исчезнување на клиничките знаци.

9. СОВЕТ ЗА ПРАВИЛНА ПРИМЕНА

Применувајте го стриктно интрамускулно. Особено внимание треба да се посвети на користењето на соодветно место на инјектирање и на користењето на соодветна големина и должина на иглата (приспособена на големината и тежината на животното) во согласност со Добрата Ветеринарна Пракса.

Волуменот на вбризување не треба да надмине 5 ml по инјекциско место.

Гумениот затворац на шишенцето може да биде безбедно пробиеан до 20 пати. Во спротивно, се препорачува употреба на повеќе дозен шприц.

За да се обезбеди точната доза, треба да се утврди што е можно попрецизно телесната тежина за да се избегне субдозирањето.

10. КАРЕНЦА

Месо и изнутрици: 9 дена.

11. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ И РОК НА УПОТРЕБА

Да се чува подалеку од досег и поглед на деца.

Да не се чува над 25°C.

Не го употребувајте по истекот на рокот на траење назначен на шишенцето.

Рок на траење на ветеринарно медицинскиот производ пакуван за продажба: 2 години.

Рок на траење по првото отварање не непосредното (контактно) пакување: 28 дена

12. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Во согласност со принципите на одговорно користење, метафилактичката употреба на ZUPREVO е индицирана само при тешки случаи на СРБ предизвикани од посочените патогени. Метафилаксата имплицира дека на клинички здравите животни во близок контакт со заболените животни производот се применува во исто време како и клинички заболените животни, за да се намали ризикот од развој на клинички знаци.

Ефикасноста на метафилактичката примена на ZUPREVO е демонстрирана во плацебо контролирано мултицентричко теренско истражување, кога била потврдена појава на клиничката болест (т.е. кога најмалку 30 % од животните кои делат ист воздушен простор во објектот покажале клинички знаци на СРБ, вклучувајќи и најмалку 10% од животните по објект во рок од 1 ден, или 20% во рок од 2 дена или 30% во рок од 3 дена). По метафилактичката примена, околу 86% од здравите животни останале без клинички знаци на болеста (во споредба со околу 65% од животните во нетретираната контролна група).

Посебни мерки на предострожност при примена кај животните:

Секогаш кога тоа е можно, ветеринарно медицинскиот производ треба да се користи исклучиво врз база на тестирање на осетливоста. При употребата на ветеринарно медицинскиот производ треба да биде земена во предвид официјалната, национална и регионална антимицробна политика.

Администрирајте строго интрамускулно. Посебно внимание треба да се посвети на користењето на соодветно место на инјектирање и да се користи соодветна големина и должина на иглата (прилагодена на големината и тежината на животното) во согласност со добрата ветеринарна пракса.

Посебни мерки на предострожност кои мора да ги првземе лицето кое го применува ветеринарно-медицинскиот производ на животните

Треба да се превземат посебни мерки на предострожност за да се избегне самоинјектирањето од невнимание, бидејќи токсиколошките истражувања на лабораториски животни покажаа кардиоваскуларни ефекти по интрамускулната примена на тилдипирозинот. Во случај на само инјектирање од невнимание, веднаш побарајте лекарска помош и покажете го внатрешното упатство или етикетата на лекарот.

Да не се употребува во шприцеви на автоматски погон кои немаат дополнителен систем за заштита.

Тилдипирозинот при контакт со кожата може да предизвика сензибилизација. Ако се случи изложување на кожата од невнимание, измијте ја кожата веднаш со сапун и вода. Ако се случи изложување на очите од невнимание, измијте ги очите веднаш со чиста вода.

По употребата измијте ги рацете.

Гравидитет и лактација:

Безбедноста на ветеринарно-медицинскиот производ не е утврдена за време на гравидитет и лактација.

Меѓутоа, не постојат докази за селективно развојни или репродуктивни ефекти во било кој од лабораториските испитувања.

Употребувајте го согласно проценката на користа/ризику од страна на одговорниот ветеринар.

Употребата на производот кај крави во лактација може да предизвика намалување на приносот на млеко.

Интеракција со други ветеринарно-медицински производи и други облици на интеракција

Постои вкрстена резистенција со останатите макролиди. Не го применувајте истовремено со антимикиробните лекови со сличен начин на дејство како што се другите макролиди и линкозамиди.

Предозирање (симптоми, процедури за дејствување при итни состојби, антидоти)

Кај прасињата, интрамускулната примена на тилдипирозинот (во три наврати со интервали на 4 дена) во доза од 8, 12 и 20 mg/kg телесна тежина (2, 3 и 5 пати повеќе од препорачаната клиничка доза), резултирало со минливо незначително повлечено однесување кај по едно прасе од групата која примила доза од 8 и 12 mg/kg и 2 прасиња од групата која примила доза од 20 mg/kg т.т. по првата или втората инјекција.

По првиот третман кај по едно прасе од групата која примила доза од 12 и 20 mg/kg т.т. било забележано тресење на мускулите на задните нозе. При доза од 20 mg/kg т.т. едно од осумте животни покажало минливо генерализирано тресење на телото со неспособност да стои по првата примена, а по третата примена животното покажало минлива несигурност да стои на нозе. Друго животно по првата примена разви шок како резултат на третманот и беше еутаназирано од хумани причини. Смртност е забележана при дози од 25 mg/kg т.т. и повисоки.

Инкомпатибилности

Во отсуство на студии на компатибилност, овој ветеринарно медицински производ не смее да се меша со другите ветеринарно медицински производи.

13. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕДОСТРОЖНОСТ ЗА ДЕПОНИРАЊЕ-ОДЛАГАЊЕ НА НЕУПОТРЕБЕНИОТ ПРОИЗВОД ИЛИ НА ОТПАДНИТЕ МАТЕРИЈАЛИ АКО ГИ ИМА

Прашајте го вашиот ветеринар/лекар како да го одстраните лекот кој повеќе не ви е потребен. Овие мерки ќе помогнат да се заштити природата.

14. ОСТАНАТИ ИНФОРМАЦИИ

Фармакодинамски својства

Тилдипирозинот е 16-члено полусинтетско макролидно антимикиробно средство. Трите аминокислоти на макроцикличниот лактонски прстен резултираат со три базен карактер на молекулата. Производот има долготрајно дејство; но точното времетраење на клиничкиот ефект по еднократното инјектирање не е познато.

Макролидите генерално се бактериостатски антибиотици, но за одредени патогени може да се бактерицидни. Тие ја инхибираат есенцијалната протеинска биосинтеза врз основа на нивното селективно врзување за бактериската рибозомална РНК и делуваат преку блокирање на пролонгирањето на пептидниот ланец. Ефектот е генерално временски зависен.

Спектарот на антимикиробно дејство на тилдипирозинот ги вклучува:

Actinobacillus pleuropneumoniae, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* и *Haemophilus parasuis*, кои се бактериски патогени најчесто поврзани со свинската респираторна болест (СРБ).

In vitro, ефектот на тилдипирозинот е бактериостатски против *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica* и бактерицидно за *A. pleuropneumoniae* и *H. parasuis*.

Податоците за минималната инхибиторна концентрација (МИС) за целните патогени (дистрибуција на див тип) се прикажани во табелата подолу.

Вид	Опсег ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (n=100)	2-16	8	8
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (n=100)	0.5-8	2	4
<i>Pasteurella multocida</i> (n=99)	0.125-2	0.5	1
<i>Haemophilus parasuis</i> (n=63)	0.032-4	0.5	1

Следниве предложени прелиминарни точки на прекин за тилдипирозинот се определени за свинската респираторна болест:

Вид	Содржина на диск	Зонски дијаметар (mm)			MIC преломна точка ($\mu\text{g/ml}$)		
		С	И	Р	С	И	Р
<i>A. pleuropneumoniae</i>	60 μg	-	-	-	16	-	-
<i>B. bronchiseptica</i>		≥ 19	-	-	4	-	-
<i>P. multocida</i>		≥ 18	-	-	8	-	-

С: чувствителни; И: средни; Р: резистентни

Отпорноста према макролидите генерално е резултат од три механизми: (1) измена на рибозомалното целно место (метилација), често се нарекувано и како ML_S_B отпорност, бидејќи тоа влијае врз макролидите, линкозамидите и стрептограмините од групата Б; (2) на користење на активен ефлуксен механизам; (3) продукција на инактивиращки ензими. Општо земено, може да се очекува вкрстена резистенција меѓу тилдипирозинот и другите макролиди, линкозамиди или стрептограмини.

Податоците се собрани на зоонозни бактерии и комензали. Известено е дека вредностите на MIC за видот *Salmonella* се во опсегот од 4 -16 $\mu\text{g/ml}$, и сите соеви биле див тип. За *E. coli*, *Campylobacter* и *Enterococci*, биле набљудувани обата фенотипски типови див и недив (MIC во опсегот од 1 - > 64 $\mu\text{g/ml}$).

Фармакокинетски особености

Тилдипирозинот аплициран интрамускулно кај свињи во единечна доза од 4 mg/kg т.т. брзо се апсорбира постигнувајќи највисока просечна концентрација во плазмата од 0.9 $\mu\text{g/ml}$ во рок од 23 минути (T_{max}).

Макролидите се карактеризираат со нивното обемно партиционирање во ткивата. Акумулацијата на местото на инфекцијата во респираторниот тракт е докажано со високите и одржливи концентрации на тилдипирозинот во белите дробови и бронхиалната течност (собрани post mortem), кои далеку ги надминале оние во крвната плазма. Просечниот терминален полуживот е 4.4 дена.

In vitro врзувањето на тилдипирозинот за свинските плазматски протеини е ограничено со приближно 30%.

Кај свињите, се претпоставува дека метаболизмот на тилдипирозинот се случува преку редукција и сулфатна коњугација со последователна хидратација (или отварање на прстенот), преку деметилација, преку дихидроксилација и преку S-цистеин и S-глутатионска коњугација.

Просечната вкупна екскреција на вкупната доза применета во рок од 14 дена била околу 17% во урината и 57% во фецесот.

15. ПАКУВАЊЕ

Кутија која содржи 1 шишенце од 20 ml, 50 ml, 100 ml или 250 ml.
Сите големини на пакување не мора да се на пазарот.

16. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Ветеринарно медицински препарат што се употребува само во ветеринарно друштво, од доктор по ветеринарна медицина или под негова директна одговорност.

17. АТЦвет ШИФРА

QJ01FA96

18. АХВ БРОЈ

19. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

20. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА УПАТСТВОТО ЗА УПОТРЕБА