



УП I - бр. 14-3586/1
Датум 31.5 2016 година

Агенцијата за храна и ветеринарство врз основа на член 21 и 27 став (1) од Законот за ветеринарно - медицински препарати („Службен весник на Република Македонија” бр. 42/10, 136/11, 149/15 и 53/16) и Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно - медицински препарат, како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно - медицинскиот препарат за ставање во промет („Службен весник на Република Македонија” бр. 25/13 и 34/15), а по барање бр. 14-2530/1 од 08.04.2015 година, доставено од страна на КРКА ФАРМА Скопје, со ЕМБС 4353315 издава:

РЕШЕНИЕ

за одобрение за ставање во промет на ветеринарно - медицински препарат
заради промена

1. На КРКА ФАРМА Скопје се одобрува ставање во промет на ветеринарно-медицинскиот препарат MARFLOXIN 20mg/ml inj. sol. (МАРФЛОКСИН инј. сол. 20мг/мл) антибиотик за системска употреба кај говеда (телиња и јуниња), свињи, кучиња и мачки - ad us. vet. под следните услови:

Референтен број	13-1996/3 од 03.12.2013 година
Име	MARFLOXIN 20mg/ml inj. sol. (МАРФЛОКСИН инј. сол. 20мг/мл) антибиотик за системска употреба кај говеда (телиња и јуниња), свињи, кучиња и мачки - ad us. vet.
Состав	1 мл раствор содржи: 20мг марбофлоксацин + глуконолактон, динатриум едетат, манитол, м-крезол, 1-тиоглицерол и вода за инјектирање
Облик	Раствор за парентерална примена
Пакување	Шише 20мл, 50мл, 100мл
Начин на издавање	Ветеринарно медицински препарати што се применуваат само во здравствена организација и носат ознака (3)
Производител	KRKA d.d., Словенија
Носител на одобрението	КРКА - ФАРМА, Скопје
Тип и опис на промена	IIВ и IV: -додавање на целни видови на животни кои не се користат за исхрана на луѓе (кучиња и мачки) -додавање на дополнително помало пакување (20ml) -продолжување на рокот на употреба на готов производ (3 години)
АХВ број/ реден број на промена	993/ прва

Упатството за употреба на препаратот со горенаведената промена е составен дел на решението.

2. Ова решение важи до 03.12.2018 година.



3. Носителот на решението за одобрение 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 КРКА ФАРМА Скопје бр. 14-2530/1 од 08.04.2015 година, а врз основа на член 21 и 27 став (1) од Законот за ветеринарно - медицински препарати („Службен весник на Република Македонија” бр. 42/10, 136/11, 149/15 и 53/16), Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно - медицински препарат, како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно - медицинскиот препарат за ставање во промет („Службен весник на Република Македонија” бр. 25/13 и 34/15) и мислењето од Комисијата за ветеринарно - медицински препарат за прифаќање на промената на ветеринарно - медицинскиот препарат MARFLOXIN 20mg/ml inj. sol. (МАРФЛОКСИН инј. сол. 20мг/мл) од 5-тата седница одржана на ден 20.11.2015 година, одлучи како во диспозитивот на ова решение.

УПАТСТВО ЗА ПРАВНО СРЕДСТВО: Незадоволната странка против ова решение може да поднесе жалба до Државната комисија за одлучување во управна постапка и работен однос во втор степен во рок од 15 дена од денот на приемот на решението.

Директор,
м-р Зоран Поповски

Изработил: Марина Величковска
Одобрил: Олга Јаневска

ДОСТАВЕНО ДО:
- именуваниот
- архива на АХВ



[Handwritten signature]
07.06.2016

УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА
За употреба во ветеринарна медицина

Marfloxin – Марфлоксин 20 mg/ml
раствор за инјектирање за говеда (телиња и јуниња), свињи, кучиња и мачки

1. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет:

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул.Христо Татарчев - 1 бр.101, 1000 Скопје, Република Македонија

Име и адреса на производителот:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

2. ИМЕ НА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

Marfloxin – Марфлоксин 20 mg/ml раствор за инјектирање за говеда (телиња и јуниња),-свињи, кучиња и мачки

1 ml од растворот за инјектирање содржи:

Активна супстанција:

марбофлоксацин 20 mg

Помошни супстанции:

глуконолактон

динатриум едетат

манитол

м-крезол

1-тиоглицерол

вода за инјектирање

3. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Говеда

- лекување на инфекции на дишните патишта предизвикани од соеви на бактерии: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* и *Mycoplasma bovis* кои се осетливи на марбофлоксацин.

Свињи

- лекување на инфекции на дишните патишта предизвикани од соеви на бактерии: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae* и *Pasteurella multocida* кои се осетливи на марбофлоксацин.

Кучиња:

- лекување на инфицирани рани и абсцеси

- лекување на инфекции на долните уринарни патишта предизвикани од *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*

- превенција при хируршки интервенции од *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Мачки:

- лекување на инфицирани рани и абсцеси
- превенција при хируршки инфекции од *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

4. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Да не се употребува во случај на нарушен раст на рскавицата и/или за време на повреда на мускулно-скелетниот систем, посебно на зглобовите.

Да не се употребува кај животни хиперсензитивни на марбофлорксацин на други кинолони или на помошните супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Кај кученца кои се во фаза на раст и припаѓаат на големи раси на кучиња, може да се појави оштетување на зглобовите (ерозија на зглобната рскавица) при долготрајна употреба на флуорохинолони. Кај средни раси на кучиња, марбофлорксацинот добро се толерира во дози до 4 mg/kg телесна тежина на ден, администриран во период од 13 недели. Во секој случај не се препорачува употреба на овој ветеринарно медицински препарат кај кученца од многу големи и големи раси на кучиња се до 12 или 18 месеци, соодветно.

5. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Поткожна апликација може да предизвика минливи отоци. Интрамускулната апликација може да предизвика болка и воспалителни лезии на местото на апликацијата. Воспалителните реакции предизвикани од ветеринарно-медицинскиот препарат кај свињите траат 6 дена, а кај телињата 12 дена.

Кај мачки и кучиња, во ретки случаи по терапијата пријавени се: невролошки знаци (напади, атаксија, мидријаза, тремор на мускулите), дигестивни знаци (хиперсаливација, емеза) и реакции на местото на инјектирање. Доколку се појават сериозни реакции, мора да се започне со симптоматска терапија.

Ако забележите некои сериозни несакани дејства или некои други несакани дејства кои не се наведени во ова упатство за употреба, ве молиме информирајте го вашиот доктор по ветеринарна медицина или Центарот за информирање и следење на несакани дејства и инциденти од примената на лековите и медицинските помагала за употреба во ветеринарната медицина.

6. ТАРГЕТ ВИДОВИ

Говеда (телиња и јуниња), свињи, кучиња и мачки

7. ДОЗИРАЊЕ ЗА СЕКОЈ ВИД ПОЕДИНЕЧНО И НАЧИН НА ПРИМЕНА

Говеда

- интрамускулна или субкутана апликација:

1 ml Марфлорксин на 10 kg телесна тежина, (2 mg марбофлорксацин на kg телесна тежина) еднаш на ден во период од 3 до 5 дена. Првата доза може да се аплицира интравенски.

Свињи

- интрамускулна апликација:

1 ml Марфлоксин на 10 kg телесна тежина, (2 mg марбофлоксацин на kg телесна тежина) еднаш на ден во период од 3 до 5 дена.

Кучиња

- Лекување на инфицирани рани и абсцеси: 2 mg/kg/ на ден (1 ml/10 kg) како еднократна субкутана инјекција. На ова треба да следи перорална администрација на марбофлоксацин таблети.
- Лекување на инфекции на долните уринарни патишта: 4 mg/kg/ на ден (2 ml/10 kg) како 3 субкутани инјекции на интервали од 4 дена.
- Превенција при хируршка интервенција: 2 mg/kg (1 ml/10 kg) како еднократна интравенска инјекција, администрирана непосредно пред хируршката интервенција.

Мачки

- Лекување на инфицирани рани и абсцеси: 2 mg/kg на ден (0,5 ml/5 kg) како една субкутана инјекција на ден во период од 3 до 5 дена.
- Превенција при хируршка интервенција: 2 mg/kg (0,5 ml/5 kg) како еднократна интравенска инјекција, администрирана непосредно пред хируршката интервенција.

Препорака за правилна употреба

За да се примени правата доза и да се избегне давање на пониски дози, потребно е колку што е можно поточно да се измери телесната тежина на животното.

На едно место несмее да се аплицира повеќе од 6 ml (кај телињата), односно повеќе од 3 ml (кај свињите).

Гумениот затварач на шишенцето смее да се пунктира највеќе 20 пати. За да се намали опасноста од контаминација на содржината во шишенцето, односно да се намали бројот на пунктирање на гумениот затварач, се препорачува да се користи посебна игла боцната во гумениот затварач на шишенцето и преку неа да се извлекува содржината од шишенцето во бризгалката. Се препорачува да се користи онаа големина на шишенце кое одговара на видот на животното кое се лекува.

8. КАРЕНЦА

Месо и внатрешни органи:

Говеда: 6 дена

Свиња: 4 дена

Овој ветеринарно-медицински препарат е забранет за лекување на животни чие што млеко се користи во исхраната.

9. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ И РОК НА УПОТРЕБА

Да се чува на места недостапни за деца!

Да се чува во оргинално пакување.

Да се заштити од светлина.

Да не се замрзнува.

Рок на употреба по првото отворање на контактното пакување: 28 дена.

10. ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Посебни мерки на претпазливост при употреба кај животните:

При користење на овој ветеринарно-медицински препарат треба да се почитуваат официјалните и локалните препораки за употреба на антибактериски супстанции.

Флуорокинолоните треба да се употребуваат за лекување на клинички заболувања на кои слабо делуваат или се очекува дека слабо ќе делуваат други класи на антимикробни супстанции. Секогаш кога е возможно, флуорокинолоните треба да се употребуваат само врз основа на предходно тестирање на осетливоста на бактериите (антибиограм).

Доколку овој препарат не се употребува во согласност со инструкциите дадени во внатрешното упатство, може да дојде до зголемување на преваленцата за развој на бактерии кои се резистентни на флуорокинолони и може да се намали ефикасноста на терапијата со други кинолони поради можноста за настанување на вкрстена резистенција.

Некои флуорохинолони кога се употребуваат во високи дози, може да имаат потенцијал да предизвикаат епилепсија, и депресивно дејство на кардиоваскуларната функција.

При администрација пред оперативен зафат кај мачки и кучиња со историја на епилептични напади или кардиоваскуларни нарушувања, треба внимателно да се изврши предоперативно испитување и протокол за анестезија. При испитувањата, марбофлоксацинот не предизвика епилептични напади кај кучиња, вклучувајќи и случаи на предозирање. Кога се дава интавенозно (i.v.) треба да се инјектира споро.

Посебни мерки на претпазливост кои мора да ги превземе лицето кое го администрира ветеринарно-медицинскиот препарат на животни:

После примената на ветеринарно-медицинскиот препарат, рацете треба да се измијат.

Лицата кои се хиперсензитивни на флуорокинолони, треба да избегнуваат контакт со овој препарат. Треба да се избегнува и директен контакт со кожата поради можна сензибилизација и контактен дерматитис.

Ако препаратот дојде во контакт со кожата или очите, тие треба веднаш обилно да се измијат со вода.

При употреба на овој ветеринарно-медицински препарат мора да се внимава да не дојде случајно до само-инјектирање или да не дојде до инјектирање на лицето кое ви асистира. Ако тоа се случи треба веднаш да се побара помош од лекар и да му се покаже внатрешното упатство или амбалажата.

Случајното само-инјектирање може да предизвика слаба иритација.

Гравидитет и лактација:

Испитувањата на лабораториските животни (глвци и зајаци) не открија тератогени, ембриотоксични или материотоксични дејства на марбофлоксацинот.

Ветеринарно-медицинскиот препарат може да се применува само откако доктор по ветеринарна медицина ќе го процени односот на корист и ризик.

Не е утврдена безбедноста кај мачки и кучиња при употреба за време на гравидитет и лактација. Да се употребува за време на гравидитет или лактација само по проценка од страна на доктор по ветеринарна медицина на односот помеѓу ризикот и користа.

Предозирање:

Не се утврдени штетни дејства при примена на 3 пати поголема доза на марбофлоксацин од препорачаната.

Знаци на предозирање од марбофлоксацин се акутни невролошки пореметувања кои треба да се лекуваат симптоматски.

Кај мачки и кучиња може да се забележи појава на брадикардија.

Инкомпатибилност:

Не се спроведени испитувања за компатибилност, затоа овој ветеринарно-медицински препарат не смее да се меша со ниеден друг ветеринарно-медицински препарат.

11. ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА НЕУПОТРЕБЕНИОТ ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТ ИЛИ ОТПАДНИОТ МАТЕРИЈАЛ ОД ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

Не постои опасност доколку ветеринарно-медицинскиот препарат се користи во согласност со внатрешното упатството за употреба. Секој неискористен ветеринарно-медицински препарат или материјал за фрлање кој потекнува од ветеринарно-медицинските препарати, треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

Советувајте се со доктор по ветеринарна медицина како да ги фрлите лековите кои повеќе не ви се потребни. Овие мерки помагаат во заштита на животната средина.

12. ОСТАНАТИ ИНФОРМАЦИИ

Фармакодинамика

Марбофлоксацинот е синтетски бактерициден антибиотик од групата на флуорокинолони, кој кај осетливите микроорганизми ја сопира активноста на DNK гиразата. Делува против бројни грам-позитивни бактерии (особено *Staphylococcus sp*) и грам –негативни бактерии (*Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*) како и микоплазми (*Mycoplasma bovis* и *Mycoplasma hyopneumoniae*).

Некои соеви на стрептококи можат да бидат резистентни на марбофлоксацин. Соеви кај кои минималната инхибициска концентрација (MIC) е $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ се осетливи на марбофлоксацин, додека соевите со $\text{MIC} \geq 4 \mu\text{g/ml}$ се отпорни на марбофлоксацин.

Резистентноста на флуорокинолони се јавува како резултат на мутација на хромозомите кои кодираат три механизми: намалување на пропустливоста на бактериската мембрана, “ефлукс пумпа” или мутација на ензимите одговорни за врзување на молекулите.

Фармакокинетика

По подкожна или интрамускулна апликација на препорачаната доза марбофлоксацин од 2 mg/kg кај говедата и свињите, тој брзо се ресорбира и постигнува максимална концентрација во плазмата (1,5 $\mu\text{g/ml}$) за помалку од еден час. Биорасположивоста е речиси 100%. Марбофлоксацинот во мал процент се врзува за плазма протеините (< 10% кај свињите и < 30% кај говедата), и во голема мера се распоредува во организмот. Кај повеќето органи (црн дроб, бубрези, кожа, бели дробови, матка) постигнува поголема концентрација отколку во плазмата. Кај телињата кои сеуште не преживаат марбофлоксацинот споро се елиминира ($t_{1/2\beta}=5-9\text{h}$), исто така и кај свињите ($t_{1/2\beta}=8-10\text{h}$), а нешто побрзо кај возрасни преживари ($t_{1/2\beta}=4-7\text{h}$). Во најголем дел се излачува во активна форма преку урината и изметот.

По субкутана администрација на препорачаната доза на марбофлоксацин од 2 mg/kg и или 4 mg/kg кај кучиња и мачки, марбофлоксацинот брзо се абсорбира и неговата биорасположливост е приближно 100%. Кај двата вида максималната концентрација во плазмата изнесува приближно 1,5 µg/ml по субкутана администрација на 2 mg/kg кај кучиња и мачки, и 3 µg/ml при доза од 4 mg/kg. Марбофлоксацинот слабо се врзува со протеините од плазмата (помалку од 10 % кај кучиња и кај мачки) и широко се дистрибуира низ целиот организам. Во повеќето органи (кожа, мускули, црн дроб, бубрези, бели дробови, мочен меур, дигестивен тракт) концентрациите се повисоки во ткивото отколку во плазмата. Марбофлоксацинот се елиминира бавно. (полуживот на елиминација е приближно 13 часа и кај кучиња и кај мачки), и претежно се елиминира преку урината (2/3) и фецесот (1/3) во неговата активна форма.

13. ПАКУВАЊЕ

Картонска кутија со кафеаво шишенце од 20ml, 50ml и 100ml

Сите големини на пакување не мора да бидат достапни на пазарот.

14. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Ветеринарно-медицински препарати што се применуваат само во здравствена организација.

15. АТЦ вет шифра

QJ01MA93

16. АХВ број

17. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРМЕТ

18. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ВНАТРЕШНОТО УПАТСТВО