

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

LEVOFLOK 100 mg/ml roztwór doustny dla kur, indyków i królików

LEVOFLOK 100 mg/ml Oral solution for chickens, turkeys and rabbits [CY, EL, HR, HU, IT, PT, SI]

FLUONIX 100 mg/ml Oral solution for chickens, turkeys and rabbits [DE]

ENROFLOXACIN UNIVERSAL 100 mg/ml Oral solution for chickens, turkeys and rabbits [ES]

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:

### Substancja czynna:

Enrofloksacyna .....100 mg

### Substancja pomocnicza:

Alkohol benzylowy (E1519).....0,014 ml

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Klarowny, żółtawy roztwór wodny

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Kury (brojlery)

Indyki (różne)

Króliki

### 4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie infekcji wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na enrofloksacynę:

#### Kura

*Mycoplasma gallisepticum*,  
*Mycoplasma synoviae*,  
*Avibacterium paragallinarum*,  
*Pasteurella multocida*,  
*Escherichia coli*.

#### Indyk

*Mycoplasma gallisepticum*,  
*Mycoplasma synoviae*,  
*Pasteurella multocida*,  
*Escherichia coli*.

#### Królik

Leczenie infekcji dróg oddechowych spowodowanych *P.multocida*

### 4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w profilaktyce.

Nie stosować w przypadku potwierdzenia oporności lub oporności krzyżowej na (fluoro)chinolony w stadzie przeznaczonym do leczenia.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, inne (fluoro)chinolony lub na dowolną substancję pomocniczą.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt**

Leczenie zakażeń wywołanych przez *Mycoplasma* spp. może nie doprowadzić do eliminacji tych drobnoustrojów.

#### **4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Podczas stosowania produktu należy brać pod uwagę obowiązujące krajowe i regionalne wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych.

Fluorochinolony powinny być zarezerwowane do leczenia przypadków klinicznych, które słabo reagowały lub oczekiwana jest słaba reakcja antybiotyków z innych klas.

Jeśli jest to możliwe fluorochinolony powinny być stosowane na podstawie badań wrażliwości (antybiogramu).

Zastosowanie produktu niezgodne z powyższą charakterystyką produktu leczniczego może przyczynić się do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na fluorochinolony i może zmniejszać skuteczność leczenia innymi fluorochinolonami, za względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Od czasu pierwszego dopuszczenia enrofloksacyny do stosowania u drobiu zaobserwowano szerzące się zmniejszenie wrażliwości bakterii *E.coli* na fluorochinolony oraz pojawienie się mikroorganizmów opornych. W UE raportowano również przypadki oporności *Mycoplasma synoviae*.

##### Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na (fluoro)chinolony powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym.

Należy unikać bezpośredniego kontaktu ze skórą i oczami. Wskazane jest ostrożne obchodzenie się z preparatem i używanie rękawiczek, aby uniknąć kontaktu z lekiem podczas wprowadzania go do wody pitnej. W razie przypadkowego kontaktu z preparatem, spłukać dużą ilością wody. Jeśli wystąpią objawy wysypki po kontakcie z lekiem należy skonsultować się lekarzem. Opuchnięcie twarzy, warg lub oczu, jak również problemy z oddychaniem wymagają pilnej pomocy medycznej.

Nie palić, nie jeść i nie pić podczas pracy z produktem.

#### **4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)**

Nieznane

#### **4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności**

Badania laboratoryjne przeprowadzone na szczurach nie dostarczyły żadnych dowodów działania teratogennego. Badania przeprowadzone na samicach królika nie wykazały działania teratogennego dla płodu i szkodliwego dla samicy.

Badania przeprowadzone na królikach w trakcie laktacji nie wykazały efektu toksycznego dla młodych królików w ciągu pierwszych 16 dni życia. Starsze króliki posiadały już zdolność eliminowania enrofloksacyny z organizmu.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

#### **4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W badaniach *in vitro* wykazano występowanie antagonizmu w przypadku jednoczesnego podawania fluorochinolonów z antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym, takimi jak makrolidy lub tetracykliny i fenikole.

Jednoczesne stosowanie produktów zawierających glin lub magnez może upośledzić wchłanianie enrofloksacyny.

#### **4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania**

Podanie doustne w wodzie do picia

##### **Kury i indyki**

10 mg enrofloksacyny/kg masy ciała na dzień przez 3-5 kolejnych dni (co odpowiada 0,1 ml produktu /kg m.c./ dzień)

Podawać przez 3-5 kolejnych dni; Przez 5 kolejnych dni w przypadku zakażeń mieszanych lub postępujących zakażeń przewlekłych. Jeżeli w ciągu 2-3 dni nie nastąpi poprawa kliniczna, należy rozważyć leczenie alternatywnymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi na podstawie badania wrażliwości (antybiogram).

##### **Króliki**

10 mg enrofloksacyny/kg masy ciała na dzień przez 5 kolejnych dni (co odpowiada 0,1 ml produktu / kg m.c./ dzień)

Aby zastosować odpowiednią dawkę leku należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia, aby uniknąć niedodawkowania produktu.

Spożycie wody zawierającej preparat zależy od stanu klinicznego zwierząt. W celu uzyskania właściwej dawki, stężenie roztworu leczniczego powinno zostać odpowiednio dostosowane.

Na podstawie zalecanej dawki, liczby oraz wagi zwierząt poddawanych leczeniu dokładną, dzienną dawkę produktu leczniczego należy obliczyć według następującego wzoru:

$$\text{ml produktu/l wody} = \frac{0,1 \text{ ml produktu/kg m.c./dzień} \times \text{średnia masa ciała zwierząt (kg)}}{\text{Średnie dzienne spożycie wody (l/dzień)}}$$

Świeży roztwór leczniczy powinien być przygotowany każdego dnia, bezpośrednio przed podaniem zwierzętom. Odpowiedni dostęp do systemu pojenia powinien być zapewniony wszystkim zwierzętom poddawanych leczeniu, aby zapewnić odpowiedni pobór wody przez każde zwierzę.

W okresie leczenia ptaki powinny mieć dostęp tylko do wody zawierającej produkt leczniczy i żadne inne źródło wody nie powinno być dostępne.

Należy stosować właściwe i prawidłowo skalibrowane urządzenia dozujące.

#### **4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne**

Przy zastosowaniu 20 mg/kg m.c. (podwójna zalecana dawka leku) przez 15 dni (3-krotnie przekroczony rekomendowany czas leczenia) nie obserwowano działań niepożądanych. W wyniku przedawkowania mogą pojawić się objawy osłabienia, w takim przypadku należy przerwać leczenie.

Przedawkowanie fluorochinolonów może spowodować nudności, wymioty i biegunkę.

Stosowanie fluorochinolonów w okresie wzrostu w połączeniu z wyraźnym i długotrwałym wzrostem spożycia wody do picia, a co za tym idzie – substancji czynnej, np. z powodu wysokiej temperatury, może być potencjalnie związane z uszkodzeniem chrząstek stawowych.

#### 4.11 Okres (-y) karencji

Tkanki jadalne: Kura (brojler)	7 dni
Indyk	13 dni
Królik	2 dni

Produkt nie dopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować na 14 tygodni przed rozpoczęciem okresu nieśności.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki chinolowe i chinoksalinowe, fluorochinolony

Kod ATCvet: QJ01MA90

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

#### Mechanizm działania

Zidentyfikowano dwa enzymy pełniące kluczową rolę w procesie replikacji i transkrypcji DNA, gyrazę DNA i topoizomerazę IV, jako cele molekularne fluorochinolonów. Enzymy te modyfikują topologię DNA poprzez reakcje rozszczepienia i ponownego łączenia. Początkowo, obie nici podwójnej helisy DNA ulegają rozszczepieniu. Następnie, dystalny odcinek DNA przechodzi przez przecięcie przed powtórny połączeniem nici. Docelowa inhibicja jest spowodowana przez niekowalentne wiązanie cząsteczek fluorochinolonów do stanu przejściowego w tej sekwencji reakcji, w którym DNA ulega rozszczepieniu, ale obie nici są przytrzymywane poprzez kowalentne połączenie z enzymami. Ruch widełek replikacyjnych i kompleksów transkrypcyjnych ulega zahamowaniu przez kompleksy enzym-DNA-fluorochinolon a inhibicja syntezy DNA i mRNA wywołuje zjawiska prowadzące do szybkiej, zależnej od stężenia leku śmierci bakterii patogennych.

#### Spectrum przeciwbakteryjne

Enrofloksacyna wykazuje działanie wobec wielu bakterii Gram - ujemnych, bakterii Gram - dodatnich oraz *Mycoplasma* spp.

W badaniach in vitro wykazano wrażliwość szczepów (i) bakterii Gram - ujemnych, takich jak *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* oraz *Avibacterium* (*Haemophilus*) *paragallinarum*, jak również (ii) *Mycoplasma gallisepticum* oraz *Mycoplasma synoviae* (patrz punkt 4.5)

#### Typy i mechanizmy oporności.

Stwierdzono, że oporność na fluorochinolony pochodzi z pięciu źródeł: (i) mutacje punktowe w genach kodujących gyrazę DNA i/lub topoizomerazę IV, prowadzące do zaburzeń w funkcjonowaniu odpowiedniego enzymu, (ii) zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych dla leków, (iii) mechanizmy usuwania leków, (iv) oporność uwarunkowana plazmidem oraz (v) białka chroniące gyrazę. Wszystkie wymienione mechanizmy prowadzą do zmniejszenia wrażliwości

bakterii na fluorochinolony. Często obserwuje się oporność krzyżową na antybiotyki z klasy fluorochinolonów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Enrofloksacyna ma stosunkowo wysoką biodostępność po podaniu doustnym, domięśniowym i podskórnym u prawie wszystkich badanych gatunków.

Po podaniu doustnym enrofloksacyny kurom i królikom, maksymalne stężenie leku w surowicy zostaje osiągnięte po 0,5 i 2,5 godzinach. Maksymalne stężenie po podaniu dawki terapeutycznej wynosi między 1-2,5 µg/ml.

Równoczesne podawanie produktów zawierających wielowartościowe kationy (związki zobojętniające kwasy, mleko lub preparaty mlekozastępcze) zmniejsza biodostępność fluorochinolonów.

Fluorochinolony bardzo dobrze przenikają do tkanek i płynów ciała, uzyskując w nich wyższe stężenie niż we krwi. Enrofloksacyna szczególnie dobrze rozprowadzana jest w skórze, kościach i nasieniu, dociera również do przedniej i tylnej komory oka; przenika przez łożysko i barierę krew-mózg.

Akumuluje się również w fagocytach (makrofagach pęcherzykowych, neutrofilach) co tłumaczy jej skuteczność w zwalczaniu drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych.

Stopień metabolizmu różni się między gatunkami i waha się między 50-60%. Metabolizm enrofloksacyny odbywa się w wątrobie, wynikiem czego jest powstanie aktywnego metabolitu - ciprofloksacyny. Generalnie, na drodze hydroksylacji i procesów utleniania powstają oxofluorochinolony. Inne reakcje to N-dealkilacja i sprzężanie z kwasem glukoronowym.

Wydalanie następuje przez drogi żółciowe i nerki, w przeważającej części z moczem. Wydalenie w nerkach zachodzi poprzez filtrację kłębuszkową, a także przez aktywne wydzielanie poprzez pompy anionowe w kanalikach nerkowych.

### Kury

Po podaniu doustnym enrofloksacyny w dawce 10 mg/kg m.c. obserwowano najwyższą koncentrację w surowicy- 2,5 µg/ml - po 1,6 godziny od podania. Biodostępność kształtowała się na poziomie ok. 64%. Okres półtrwania wyniósł 14 godzin, a średni czas przebywania leku w organizmie określono na 15 godzin.

### Króliki

Podczas podawania enrofloksacyny, w wodzie do picia, w zalecanej dawce -10 mg/kg m.c. na dzień, przez 5 kolejnych dni -jej stężenie maksymalne wyniosło 350 ng/ml. Średni stopień przemiany metabolicznej enrofloksacyny w ciprofloksacynę kształtował się na poziomie 26,5 %.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Alkohol benzylowy (E1519)  
Potasu wodorotlenek  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

### **6.3 Okres ważności**

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące

Okres ważności po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego weterynaryjnego.

### **6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego**

Białe pojemniki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE): butelki o pojemności 250 ml i 1 l oraz pojemniki o pojemności 5 l. Wszystkie opakowania zamknięte są zakrętkami z HDPE z ze zgrzewanym indukcyjnie dyskiem.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

## **7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.  
Les Corts, 23  
08028 – BARCELONA  
Hiszpania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

## **10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

## **ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA**

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.