

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

RESFLOR 300/16,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει:

Δραστικά συστατικά:

Florfenicol	300,0	mg
Flunixin (ως flunixin meglumine)	16,5	mg

Έκδοχα:

Propylene glycol (Αντιμικροβιακό Συντηρητικό)		
E1520	150,0	mg

Βλ. πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διανυγές, ανοιχτό κίτρινο έως κιτρινωπό, υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Βοοειδή

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

- Θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού που προκαλούνται από *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* και *Histophilus somni* και σχετίζονται με πυρεξία.

4.3 Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε ενήλικες ταύρους που προορίζονται για αναπαραγωγή.

Να μην χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από παθήσεις του ήπατος και των νεφρών.

Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχει κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας ή σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής της αιμόστασης.

Να μην χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από καρδιακές νόσους.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Καμία.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται στις τοπικές (σε επίπεδο περιοχής, μονάδας) επιδημιολογικές πληροφορίες για την ευαισθησία των βακτηρίων στόχων.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές όταν χρησιμοποιείται το προϊόν.

Η χρήση του προϊόντος κατά παρέκκλιση των οδηγιών που δίνονται στην ΠΧΠ μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση βακτηρίων ανθεκτικών στην φλορφενικόλη.

Αποφύγετε τη χρήση σε αφυδατωμένα, υποογκαιμικά ή υποτασικά ζώα καθώς υπάρχει πιθανός κίνδυνος αυξημένης τοξικότητας στους νεφρούς. Ταυτόχρονη χορήγηση πιθανών νεφροτοξικών φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται.

Η επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση σε νεαρούς μόσχους έχει συνδεθεί με έλκη του ηνύστρου. Το προϊόν πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Η ασφάλεια του προϊόντος δεν έχει μελετηθεί σε μόσχους ηλικίας 3 εβδομάδων ή μικρότερους.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή τυχαίας αυτοένεσης.

Να πλένετε τα χέρια μετά τη χρήση.

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία σε προπυλενικές γλυκόλες και πολυαιθυλενικές γλυκόλες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι θανάσιμες.

Υποδόρια χορήγηση του προϊόντος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα οιδήματα στο σημείο της ένεσης που γίνονται ψηλαφητά 2-3 ημέρες μετά την ένεση. Η διάρκεια των οιδημάτων στην περιοχή της ένεσης κυμαίνεται από 15 – 36 ημέρες μετά την ένεση. Γενικά, το φαινόμενο σχετίζεται με ελάχιστο έως ήπιο ερεθισμό του υποδόριου ιστού. Επέκταση στον υποκείμενο μύ εκδηλώθηκε σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις. Έως 56 ημέρες μετά τη χορήγηση, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές βλάβες που θα απαιτούσαν επεξεργασία κατά την σφαγή.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1.000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών).

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Η επίδραση της φλορφενικόλης στη αναπαραγωγική απόδοση των βοοειδών, στην εγκυμοσύνη και στη γαλουχία δεν έχει εκτιμηθεί. Να χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/ κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση άλλων δραστικών ουσιών που έχουν υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση δύναται να ανταγωνίζεται με την φλουνιζίνη ως προς τη σύνδεση και ως εκ τούτου να έχει τοξικές επιδράσεις. Η προηγούμενη θεραπεία με άλλες αντιφλεγμονώδεις ουσίες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιπρόσθετες ή αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και αντίστοιχα, μια περίοδος χωρίς θεραπεία με παρόμοια φάρμακα πρέπει να μεσολαβεί για τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, η περίοδος χωρίς θεραπεία πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των προϊόντων που χρησιμοποιήθηκαν προηγούμενα.

Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή γλυκοκορτικοειδή. Τα έλκη της γαστρεντερικής οδού ενδέχεται να επιδεινωθούν με χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ζώα που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

40 mg/kg φλορφενικόλης και 2,2 mg/kg φλουνιζίνης (2 ml/15 kg βάρους σώματος) να χορηγούνται με μια και μόνη υποδόρια ένεση.

Ο όγκος της χορηγούμενης δόσης σε κάθε σημείο έγχυσης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 10 ml.

Συστήνεται τα ζώα να θεραπεύονται στα πρώτα στάδια της νόσου και να αξιολογείται η ανταπόκριση στη θεραπεία μέσα σε 48 ώρες από την ένεση. Το αντιφλεγμονώδες συστατικό του Resflor, η φλουνιζίνη, μπορεί να καλύψει την φτωχή βακτηριολογική ανταπόκριση στη φλορφενικόλη, τις πρώτες 24 ώρες μετά την ένεση. Εάν τα κλινικά συμπτώματα της αναπνευστικής νόσου επιμένουν ή αυξάνονται, ή εάν εμφανισθεί υποτροπή, η θεραπεία θα πρέπει να αλλάξει, με τη χρήση άλλου αντιβιοτικού, και να συνεχιστεί έως ότου λυθούν τα κλινικά συμπτώματα.

Η ένεση πρέπει να γίνεται μόνο στον τράχηλο.

Καθαρίστε το πώμα πριν τη χορήγηση κάθε δόσης. Να χρησιμοποιείτε στεγνή αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα.

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία και να αποφευχθεί η υποδοσολογία, το σωματικό βάρος πρέπει να καθορίζεται όσο το δυνατόν πιο επακριβώς.

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

Μελέτες σχετικά με την υπερδοσολογία στα είδη ζώων για τα οποία προορίζεται, σε τριπλάσια διάρκεια θεραπείας έδειξαν μειωμένη πρόσληψη τροφής στις ομάδες που χορηγήθηκε τριπλάσια και πενταπλάσια της συνιστώμενης δόσης. Παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους στην ομάδα που χορηγήθηκε πενταπλάσια δόση (δευτερεύον σύμπτωμα της μειωμένης πρόσληψης τροφής). Μειωμένη πρόσληψη νερού παρατηρήθηκε στην ομάδα που χορηγήθηκε πενταπλάσια δόση. Ο ερεθισμός των ιστών αυξάνει με τον όγκο της ένεσης. Σε τριπλάσια διάρκεια θεραπείας της συνιστώμενης διάρκειας, παρατηρήθηκαν εξαρτώμενες από τη δόση αλλοιώσεις διάβρωσης και έλκη του ηνύστρου.

4.11 Χρόνος αναμονής

Κρέας και εντόσθια: 46 ημέρες

Γάλα: Να μη χρησιμοποιείται σε γαλακτοπαραγωγά ζώα που παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση. Να μη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλακτοπαραγωγής ή κατά την ξηρά περίοδο. Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα που θα χρησιμοποιηθούν για τη παραγωγή γάλακτος για ανθρώπινη κατανάλωση στους 2 μήνες που προηγούνται του τοκετού.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: antibacterials for systemic use, amphenicols, combinations
ATCvet Κωδικός: QJ01BA99

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φλορφενικόλη είναι ένα συνθετικό ευρέος φάσματος αντιβιοτικό που είναι αποτελεσματικό ενάντια στα περισσότερα θετικά και αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια που έχουν απομονωθεί από κατοικίδια ζώα. Η φλορφενικόλη ενεργεί με την αναστολή της βακτηριδιακής πρωτεϊνικής σύνθεσης σε επίπεδο ριβοσωμικό και είναι βακτηριοστατική. Εργαστηριακοί έλεγχοι έχουν δείξει ότι η φλορφενικόλη είναι δραστηκή ενάντια στα πιο συχνά απομονωμένα παθογόνα βακτηρίδια που εμπλέκονται σε παθήσεις του αναπνευστικού των βοοειδών, περιλαμβανομένων των *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, και *Histophilus somni*.

Η φλορφενικόλη θεωρείται ως βακτηριοστατικός παράγοντας, αλλά σε *in vitro* μελέτες παρουσιάζει βακτηριοκτόνο δράση ενάντια στα στελέχη *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Histophilus somni*.

Η βακτηριοκτόνος δράση της φλορφενικόλης κατά των τριών παθογόνων στόχων χαρακτηρίζεται ως εξαρτώμενη του χρόνου με την πιθανή εξαίρεση του *H. somni* όπου παρατηρήθηκε εξάρτηση από τη συγκέντρωση.

Κατά τη διάρκεια ενός προγράμματος επιτήρησης της ευαισθησίας στην φλορφενικόλη (2000-2003) συλλέχθηκαν συνολικά 487 *M. haemolytica*, 522 *P. multocida* και 25 *H. somni* απομονώσεις. Οι τιμές MIC κυμάνθηκαν μεταξύ <0,12 και 2 µg/ml για την *M. haemolytica* (MIC₉₀ = 1 µg/ml), μεταξύ <0,12 και 2 µg/ml για την *P. multocida* (MIC₉₀ = 0,50 µg/ml) και μεταξύ 0,12 και 0,5 µg/ml για τον *H. somni*. Τα οριακά σημεία που ορίστηκαν από το CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) για τα παθογόνα του αναπνευστικού των βοοειδών είναι ως εξής:

Παθογόνο	Συγκέντρωση δίσκου φλορφενικόλης (µg)	Διάμετρος (mm)			MIC (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>M. haemolytica</i> <i>P. multocida</i> <i>H. somni</i>	30	≥ 19	15-18	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8

Δεν υπάρχουν καθορισμένα οριακά σημεία για το *Mycoplasma bovis* και οι τεχνικές καλλιέργειας δεν έχουν τυποποιηθεί από το CLSI. Παρά την μείωση του παθογόνου φορτίου από *Mycoplasma bovis*, το *Mycoplasma bovis* μπορεί να μην εξαλείφεται από τους πνεύμονες μετά την θεραπεία με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Οι μόνοι μηχανισμοί ανθεκτικότητας της χλωραμφενικόλης που είναι γνωστό ότι έχουν σημαντικά κλινική σημασία είναι η CAT-διαμεσολαβημένη αδρανοποίηση και η ανθεκτικότητα αντλίας εκροής. Από αυτούς, μόνο κάποιοι από την ανθεκτικότητα εκροής μπορούν επίσης να επιφέρουν ανθεκτικότητα στη φλορφενικόλη και άρα έχουν τη

δυνατότητα να επηρεαστούν από τη χρήση της φλορφενικόλης στα ζώα. Ανθεκτικότητα στην φλορφενικόλη στα παθογόνα στόχους έχει αναφερθεί μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις και συνδεόταν με την αντλία εκροής και την παρουσία του γονιδίου *floR*.

Η φλουνιζίνη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αναλγητική και αντιπυρετική δράση.

Η φλουνιζίνη ενεργεί ως αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της κυκλο-οξυγενάσης (και των δύο COX 1 και COX 2 μορφών), ένα σημαντικό ένζυμο στη μεταβολική οδό του αραχιδονικού οξέος που ευθύνεται για την μετατροπή του αραχιδονικού οξέως σε κυκλικά ενδοϋπεροξειδία. Κατά συνέπεια, αναστέλλεται η σύνθεση των εικοσανοειδών, σημαντικών μεσολαβητών της διεργασίας της φλεγμονής που εμπλέκεται σε κεντρική πυρεξία, στην αντίληψη του πόνου και στη φλεγμονή των ιστών. Από τις επιδράσεις αυτές στη μεταβολική οδό του αραχιδονικού οξέως, η φλουνιζίνη αναστέλλει επίσης την παραγωγή θρομβοξάνης, ενός ισχυρού παράγοντα προ-συσσώρευσης αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπασης που απελευθερώνεται κατά τη πήξη του αίματος. Η φλουνιζίνη ασκεί την αντιπυρετική της δράση αναστέλλοντας την σύνθεση της προσταγλανδίνης E2 στον υποθάλαμο. Παρόλο που η φλουνιζίνη δεν έχει άμεση επίπτωση στις ενδοτοξίνες μετά την παραγωγή τους, μειώνει την παραγωγή προσταγλανδίνης και ως εκ τούτου μειώνει τις ποικίλες επιδράσεις του μεταβολισμού των προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες είναι μέρος των πολύπλοκων διεργασιών που εμπλέκονται στην εκδήλωση ενδοτοξικής καταπληξίας.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Η χορήγηση του προϊόντος από την υποδόρια οδό στην συνιστώμενη δόση των 40 mg/kg φλορφενικόλης διατηρεί αποτελεσματικά επίπεδα στο πλάσμα του αίματος των βοοειδών πάνω από MIC₉₀ 1μg/ml για περίπου 50 ώρες και πάνω από MIC₉₀ 2μg/ml για περίπου 36 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}), είναι περίπου 9,9 μg/ml και παρουσιάστηκε περίπου στις 8 ώρες (T_{max}) μετά τη χορήγηση.

Μετά τη χορήγηση του προϊόντος μέσω της υποδόριας οδού στην συνιστώμενη δόση των 2,2 mg/kg φλουνιζίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (2,8 μg/ ml) επιτεύχθηκαν μετά από 1 ώρα.

Η σύνδεση της φλορφενικόλης στις πρωτεΐνες είναι περίπου 20% και της φλουνιζίνης >99%. Ο βαθμός αποβολής των καταλοίπων της φλορφενικόλης με τα ούρα είναι περίπου 68% και με τα κόπρανα περίπου 8%. Ο βαθμός αποβολής των καταλοίπων της φλουνιζίνης με τα ούρα είναι περίπου 34% και με τα κόπρανα περίπου 57%.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Propylene glycol (E1520)
N-methyl-2-pyrrolidone
Anhydrous citric acid
(Macrogol 300)

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 2 έτη

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 28 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσεται προστατευόμενο από τον πάγο.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

- 100 ml και 250 ml.
- Γυάλινο μπουκάλι Τύπου I
- Πώμα βρωμοβουτυλίου
- Αλουμινένιο καπάκι

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Intervet Hellas A.E.

Αγίου Δημητρίου 63, 17456 Άλιμος.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ