

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Nifencol, 300 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadržava:

Djelatna tvar:

florfenikol 300 mg

Pomoćne tvari:

N-Metilpirolidon 250 mg

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, blago žuta otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Govedo, svinja.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Govedo:

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se primjenjuje za metafilaksu i liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih sljedećim bakterijama osjetljivim na florfenikol: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Prije primjene VMP-a u stadu mora biti utvrđena prisutnost bolesti.

Svinja:

VMP se primjenjuje za liječenje u slučaju akutnih izbijanja infekcija dišnog sustava uzrokovanih bakterijama *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida* osjetljivim na florfenikol.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati odraslim bikovima i nerastovima namijenjenim za rasplod.

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na florfenikol ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nema.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Ovaj VMP ne sadrži antimikrobni konzervans.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

VMP se ne smije primjenjivati prasadi tjelesne mase manje od 2 kg.

Primjenu ovog VMP-a treba temeljiti na rezultatima testova osjetljivosti bakterija, a tijekom primjene treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne odredbe o primjeni antimikrobne terapije.

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

Potreban je oprez kako bi se izbjeglo nehotično samoinjiciranje. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, treba potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu. Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom ili očima. U slučaju da VMP dođe u kontakt s kožom ili očima, zahvaćena područja treba odmah isprati s puno vode. Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

Osobe kojima je poznato da su preosjetljive na propilenglikol ili polietilenglikol ne smiju raditi s ovim VMP-om.

Laboratorijska ispitivanja pomoćne tvari *N*-Metilpirolidon na kunićima i štakorima dokazala su fetotoksične učinke. Žene u reproduktivnoj dobi, trudnice ili žene koje bi mogle biti trudne trebaju primjenjivati VMP s izuzetnim oprezom kako bi izbjegle nehotično samoinjiciranje.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Tijekom liječenja se u goveda može primijetiti smanjen unos hrane i mekši izmet. Liječene životinje se nakon prestanka primjene VMP-a brzo i potpuno oporave.

Nakon primjene u mišić ili pod kožu, na mjestu primjene se mogu javiti upalne promjene koje se zadržavaju do 14 dana.

Vrlo rijetko je u goveda zabilježena pojava anafilaktičkog šoka.

U svinja su uobičajene nuspojave prolazni proljev te perianalni i rektalni edem/eritem koji se može javiti i u do 50% životinja. Ove nuspojave mogu biti vidljive tijekom tjedan dana nakon primjene VMP-a.

U terenskim uvjetima se u približno 30% liječenih svinja tjedan dana ili više nakon primjene druge doze javila vrućica (40 °C) povezana s umjerenom depresijom ili umjereno otežanim disanjem.

Na mjestu primjene se može javiti prolazna oteklina koja se zadržava do 5 dana. Na mjestu primjene se mogu javiti upalne promjene koje se zadržavaju do 28 dana.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja kojima je primijenjen VMP pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 životinja kojima je primijenjen VMP)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Tijekom laboratorijskih pokusa nisu dokazani embriotoksični ili fetotoksični učinci florfenikola.

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena u goveda i svinja tijekom graviditeta i laktacije, niti u životinja namijenjenih za rasplod. Laboratorijska ispitivanja pomoćne tvari *N*-Metilpirolidon na kunićima i štakorima dokazala su fetotoksične učinke. Primijeniti tek nakon što veterinar procijeni omjer koristi i rizika.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Govedo: VMP se primjenjuje u mišić ili pod kožu.

Svinja: VMP se primjenjuje u mišić.

Goveda:

Liječenje

Primjena u mišić: treba primijeniti 20 mg florfenikola/kg t.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/15 kg t.m.) dva puta u razmaku od 48 sati, koristeći iglu veličine 16G.

Primjena pod kožu: treba primijeniti 40 mg florfenikola/kg t.m. (što odgovara 2 mL VMP-a/15 kg t.m.) jednokratno, koristeći iglu veličine 16G.

Metafilaksa

Primjena pod kožu: treba primijeniti 40 mg florfenikola/kg t.m. (što odgovara 2 mL VMP-a/15 kg t.m.) jednokratno, koristeći iglu veličine 16G.

Svinje:

Treba primijeniti 15 mg florfenikola/kg t.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/20 kg t.m.) u mišić, dva puta u razmaku od 48 sati, koristeći iglu veličine 16G.

Govedima se, bez obzira na način primjene (u mišić, pod kožu), na jedno mjesto smije primijeniti najviše 10 mL VMP-a, a svinjama 3 mL. I govedima i svinjama VMP se smije primijeniti samo u područje vrata.

Kako bi se osiguralo točno doziranje i izbjegla primjena premalih doza, tjelesnu masu životinja treba odrediti što preciznije.

Preporučuje se životinje liječiti u ranom stadiju bolesti te obaviti procjenu učinkovitosti liječenja unutar 48 sati nakon druge primjene VMP-a. Ako se 48 sati nakon posljednje primjene VMP-a i dalje uočavaju klinički znakovi bolesti dišnog sustava ili ako se bolest javi ponovno, liječenje treba nastaviti pripravkom drugačije formulacije ili s drugom djelatnom tvari sve dok ne nestanu klinički znakovi bolesti.

Prije izvlačenja svake doze, čep bočice treba dezinficirati. Za primjenu treba koristiti suhu sterilnu iglu i štrcaljku.

Čep bočice se smije probosti iglom najviše 20 puta.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

U goveda za vrijeme primjene VMP-a može doći do smanjenog unosa hrane i prolaznog omekšavanja izmeta. Po prestanku primjene VMP-a liječene životinje se brzo i u potpunosti oporave.

U svinja se nakon primjene doze 3 ili više puta veće od preporučene doze može primijetiti smanjen unos hrane i vode te smanjen prirast.

Nakon primjene doze 5 ili više puta veće od preporučene doze zabilježeno je povraćanje.

4.11 Karencija

Govedo:

Meso i jestive iznutrice:

Primjena u mišić (20 mg florfenikola/kg t.m., dva puta): 30 dana.

Primjena pod kožu (40 mg florfenikola/kg t.m., jednokratno): 44 dana.

Mlijeko: VMP se ne smije primjenjivati tijekom laktacije, uključujući i suhostaj, kravama čije se mlijeko koristi za hranu.

Svinja:

Meso i jestive iznutrice: 18 dana

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski pripravci za sustavne infekcije, amfenikoli.
ATCvet kod: QJ01BA90

5.1 Farmakodinamička svojstva

Florfenikol je sintetski antibiotik širokog spektra. Učinkovit je protiv većine gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija izoliranih iz domaćih životinja. Florfenikol djeluje bakteriostatski inhibirajući sintezu proteina na razini ribosoma. Laboratorijskim studijama utvrđeno je da je florfenikol učinkovit protiv najčešće izoliranih bakterijskih uzročnika infekcija dišnog sustava ovaca i goveda, uključujući *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* (goveda).

Iako se florfenikol smatra antibiotikom bakteriostatskog djelovanja, *in vitro* ispitivanjima je dokazano baktericidno djelovanje florfenikola protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Mehanizmi rezistencije na florfenikol uključuju specifične i nespecifične prijenosne sustave lijekova i RNK metiltransferaze. Općenito gledano, prisutnost proteina prijenosnog sustava koji su specifični za određene tvari izaziva jaču rezistenciju nego prisutnost nespecifičnih proteina prijenosnih pumpi. Niz gena (uključujući i *floR* gen) je uključeno u kombiniranu rezistenciju na florfenikol. Geni za rezistenciju na florfenikol i druge antimikrobne tvari prvo su otkriveni na plazmidu *Photobacterium damsela* subsp. *piscida*, a zatim kao dio genskog klastera odgovornog za multirezistenciju na kromosomima *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* i serovar *Agona*, i na multirezistentnim plazmidima *E. coli*. Korezistencija na cefalosporine treće generacije primjećena je u *E. coli* izoliranoj iz dišnog i probavnog sustava.

U goveda je 99% izolata *P. multocida* (n=156) i 98% izolata *M. haemolytica* (n=109) bilo osjetljivo na florfenikol (sojevi izolirani u Francuskoj 2012.).

U svinja je 99% izolata *A. pleuropneumoniae* (n=159) i 99% izolata *P. multocida* (n=150) bilo osjetljivo na florfenikol (sojevi izolirani u Francuskoj 2012.).

MIK₉₀ vrijednosti florfenikola za uzročnike dišnih infekcija goveda i svinja

Mikroorganizam	MIK ₉₀ (µg/mL)
Govedo	
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2
<i>Pasteurella multocida</i>	1
Svinja	
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0,5

Izolati potječu od kliničkih slučajeva dišnih infekcija goveda i svinja u Češkoj i Njemačkoj u razdoblju od 2007. do 2011. godine.

Podatci Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (*engl.* Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): S ≤ 2 µg/mL, I = 4 µg/mL i R ≥ 8 µg/mL.

5.2 Farmakokinetički podaci

Nakon primjene doze 20 mg/kg t.m. u mišić, učinkovita razina u krvi zadržava se tijekom 48 sati. Maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}), 3,37 µg/mL, zabilježena je 3,3 sata (T_{max}) nakon primjene VMP-a. Srednja koncentracija u serumu 24 sata nakon primjene VMP-a je 0,77 µg/mL.

Nakon primjene doze 40 mg/kg t.m. pod kožu učinkovita razina u krvi (tj. razina veća od vrijednosti MIK₉₀ za glavne uzročnike dišnih infekcija) zadržava se tijekom 63 sata. C_{max}, približno 5 µg/mL zabilježen je 5,3 sata (T_{max}) nakon primjene VMP-a. Srednja koncentracija u serumu 24 sata nakon primjene VMP-a je približno 2 µg/mL.

Poluvrijeme eliminacije je 18,3 sata.

Nakon primjene u venu svinjama, prosječno vrijeme raspodjele florfenikola u plazmi je 5,2 mL/min/kg, a prosječni volumen raspodjele 948 mL/kg. Vrijeme poluživota iznosi 2,2 sata.

C_{max} u serumu, 3,8–13,6 $\mu\text{g/mL}$, postiže se 1,4 sata nakon prve primjene florfenikola u mišić, a srednje poluvrijeme eliminacije je 3,6 sati. Nakon druge primjene u mišić, C_{max} (3,7 i 3,8 $\mu\text{g/mL}$) se postiže za 1,8 sati. Koncentracije u serumu padaju ispod 1 $\mu\text{g/mL}$ (MIK_{90} za ciljne uzročnike) 12 do 24 sata nakon primjene u mišić. Koncentracije florfenikola postignute u plućnom tkivu vrlo su slične onima u plazmi, pri čemu omjer koncentracija pluća : plazma iznosi oko 1.

Florfenikol se nakon primjene u mišić svinjama izlučuje vrlo brzo, prvenstveno mokraćom. Florfenikol se opsežno metabolizira.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

N-metilpirolidon
propilenglikol
makrogol 300

6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Bočicu treba držati u kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetla.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Bočica od polipropilena, sa 100 mL ili 250 mL VMP-a, zatvorena čepom od brombutila i zapečaćena „flip-off“ aluminijskom kapicom.

Veličine pakovanja:

Kartonska kutija s 1 bočicom koja sadržava 100 mL VMP-a.

Kartonska kutija s 1 bočicom koja sadržava 250 mL VMP-a.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.
Les Corts, 23
08028 Barcelona
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/18-01/153

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

16. svibnja 2018. godine / 21. studenoga 2018. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Izdaje se na veterinarski recept.