

FACHINFORMATION / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

RESFLOR 300/16,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoffe:

Flunixin	16,5 mg
(entsprechend Flunixin-Meglumin 27,4 mg)	
Florfenicol	300,0 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
N-Methyl-2-pyrrolidon	250,0 mg
Propylenglycol (Antimikrobielles Konservierungsmittel) E1520	150,0 mg
Citronensäure	
Macrogol 300	

Klare, hellgelbe bis strohgelbe Lösung

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Zur Behandlung von fieberhaften Infektionen der Atemwege, die durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* oder *Histophilus somni* verursacht werden.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Zuchtbullen.

Nicht anwenden bei Tieren mit Leber- und Nierenerkrankungen.

Nicht anwenden, wenn die Gefahr einer gastrointestinalen Blutung besteht oder, wenn Hinweise auf eine veränderte Hämostase vorliegen.

Nicht anwenden bei Tieren mit Herzerkrankungen.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

3.4 Besondere Warnhinweise

Keine.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte basierend auf einer Empfindlichkeitsprüfung an den aus dem Tier isolierten Bakterien erfolgen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf den lokalen (regional, Betriebsebene) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielerreger beruhen. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte unter Berücksichtigung der amtlichen und örtlichen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika erfolgen. Eine von den Vorgaben in der Produktinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Florfenicol resistent sind, erhöhen.

Die Anwendung bei Tieren mit Dehydratation, Hypovolämie oder Hypotonie ist zu vermeiden, da die Gefahr erhöhter Nierentoxizität besteht. Die gleichzeitige Verabreichung potenziell nephrotoxischer Arzneimittel ist zu vermeiden.

Wiederholte tägliche Anwendung stand bei nicht-ruminierenden Kälbern im Zusammenhang mit Erosionen im Labmagen. Das Tierarzneimittel sollte in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewandt werden.

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde bei Kälbern unter einem Alter von 3 Wochen nicht untersucht.

Flunixin ist toxisch für aassfressende Vögel. Nicht an Tiere verabreichen, die in die Nahrungskette von Wildtieren gelangen könnten. Im Falle des Todes oder der Euthanasie behandelter Tiere ist sicherzustellen, dass diese nicht der Wildfauna zugänglich gemacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Die Handhabung des Tierarzneimittels erfordert besondere Vorsicht, um eine versehentliche Selbstinjektion zu verhindern.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Propylenglycol und Polyethylenglycole sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Laborstudien an Kaninchen und Ratten mit dem Hilfsstoff N-Methyl-2-pyrrolidon ergaben Hinweise auf fetotoxische Wirkungen. Gebärfähige Frauen, Schwangere oder Frauen, bei denen eine Schwangerschaft vermutet wird, sollten das Tierarzneimittel mit äußerster Vorsicht anwenden, um eine unbeabsichtigte Selbstinjektion zu vermeiden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rind:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Schwellung an der Injektionsstelle ¹
Sehr selten (< 1 Tier / 10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Anaphylaktische Reaktion ²

¹Die subkutane Verabreichung des Tierarzneimittels kann 2 – 3 Tage nach der Injektion tastbare Schwellungen hervorrufen. Nach der Injektion blieben die Schwellungen an den Injektionsstellen 15-36 Tage bestehen.

Im Allgemeinen gehen die Schwellungen mit einer minimalen bis leichten Reizung der Subkutis einher. Eine Ausweitung auf das darunterliegende Muskelgewebe wurde nur in Einzelfällen beobachtet. Am 56. Tag nach der Verabreichung waren keine größeren Läsionen festzustellen, die ein Herausschneiden bei der Schlachtung notwendig gemacht hätten.

² Diese Reaktionen können tödlich sein.

DE: Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) oder an den Zulassungsinhaber zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage. Meldebögen und Kontaktdaten des BVL sind auf der Internetseite <https://www.vet-uaw.de/> zu finden oder können per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung auf der oben genannten Internetseite.“

AT: Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Siehe auch Abschnitt „Kontaktangaben“ der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit, Laktation oder bei Zuchttieren ist nicht belegt. Laborstudien an Kaninchen und Ratten mit dem Hilfsstoff N-Methyl-2-pyrrolidon ergaben Hinweise auf fetotoxische Wirkungen. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffe, die ebenfalls ein hohes Proteinbindungsvermögen besitzen, können mit Flunixin konkurrieren und so toxische Wirkungen hervorrufen. Eine Vorbehandlung mit anderen entzündungshemmenden Substanzen kann zum vermehrten oder verstärkten Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen führen.

Daher ist nach der Verabreichung solcher Wirkstoffe eine Behandlungspause von mindestens 24 Stunden einzuhalten, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Bei der Behandlungspause sind außerdem die pharmakokinetischen Eigenschaften der zuvor angewendeten Präparate zu beachten.

Das Arzneimittel darf nicht in Kombination mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) oder Glukokortikoiden angewendet werden. Gastrointestinale Ulzerationen können bei Tieren, die mit NSAIDs behandelt werden, durch Kortikosteroide verstärkt werden.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zur subkutanen Anwendung.

40 mg Florfenicol/kg und 2,2 mg Flunixin/kg (2 ml/15 kg Körpergewicht) werden als einmalige Injektion verabreicht.

Es sollten nicht mehr als 10 ml an eine Injektionsstelle appliziert werden.

Es wird empfohlen, Tiere im frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und den Behandlungserfolg 48 Stunden nach der Injektion zu beurteilen.

Die entzündungshemmende Komponente des Tierarzneimittels, Flunixin, kann mögliche Resistenzen gegenüber Florfenicol in den ersten 24 Stunden nach der Injektion überdecken.

Falls die klinischen Symptome der respiratorischen Erkrankung anhalten oder zunehmen oder falls ein Rückfall auftritt, sollte die Behandlung durch ein anderes Antibiotikum fortgesetzt werden, bis die klinische Symptomatik abgeklungen ist.

Die Injektion sollte nur im Nackenbereich vorgenommen werden.

Vor jeder Dosisentnahme Gummistopfen reinigen und eine trockene, sterile Kanüle sowie Spritze verwenden.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Studien an Rindern mit der 3- und 5-fachen Höhe der empfohlenen Dosierung und über die dreifache Länge der empfohlenen Behandlungsdauer zeigten eine verminderte Futteraufnahme. In der Gruppe mit der 5-fach erhöhten Dosierung wurden Gewichtsverluste (infolge der verminderten Futteraufnahme) und eine verringerte Wasseraufnahme beobachtet. Gewebeirritationen nahmen mit steigendem Injektionsvolumen zu.

Behandlungen über die dreifache Länge der empfohlenen Behandlungsdauer waren mit dosisabhängigen, erosiven und ulzerativen Läsionen des Labmagens verbunden.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Essbare Gewebe: 46 Tage

Milch:

Da keine Wartezeit für Milch vorliegt, darf das Tierarzneimittel nicht bei Tieren angewendet werden, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.

Es darf nicht bei Tieren angewendet werden, die innerhalb der folgenden zwei Monate kalben und deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QJ01BA99

4.2 Pharmakodynamik

Florfenicol ist ein synthetisches Breitspektrum-Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen die meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien, die von Haustieren isoliert worden sind. Die Wirkung von Florfenicol beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene und ist bakteriostatisch. *In-vitro*-Untersuchungen haben ergeben, dass Florfenicol gegen bakterielle Erreger, die häufig bei Atemwegserkrankungen von Rindern isoliert werden, wie *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, und *Histophilus somni* wirksam ist.

Florfenicol gilt als bakteriostatischer Wirkstoff. Laboruntersuchungen haben aber gezeigt, dass Florfenicol gegenüber *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) bakterizid wirksam ist.

Die bakterizide Wirksamkeit von Florfenicol gegenüber den drei Zielpathogenen ist grundsätzlich zeitabhängig, wobei bei *H. somni* auch eine mögliche Konzentrationsabhängigkeit festgestellt werden konnte.

Im Rahmen des Florfenicol-Resistenz-Monitoring-Programms (2000-2003) wurden insgesamt 487 Stämme von *Mannheimia haemolytica*, 522 von *Pasteurella multocida* und 25 von *Histophilus somni* isoliert.

Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) lagen zwischen < 0,12 und 2 µg/ml für *M. haemolytica* (MHK₉₀ = 1 µg/ml), zwischen < 0,12 und 2 µg/ml für *P. multocida* (MHK₉₀ = 0,5 µg/ml) und zwischen 0,12 und 0,5 µg/ml für *H. somni*. Grenzwerte für bovine Atemwegspathogene wurden vom CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) wie folgt festgelegt:

Pathogene	Florfenicol Testblättchen Konzentration (µg)	Hemmhof- Durchmesser (mm)			MHK (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

Für *Mycoplasma bovis* gibt es weder festgelegte klinische Grenzwerte, noch wurden Kulturtechniken durch CLSI standardisiert. Nach der Behandlung mit dem Tierarzneimittel wird *Mycoplasma bovis* trotz einer Verringerung der Erregerlast möglicherweise nicht vollständig aus den Lungen eliminiert.

Die einzigen, der Resistenz gegen Chloramphenicol zugrunde liegenden Mechanismen, die bekanntermaßen signifikante klinische Relevanz besitzen, sind die CAT-vermittelte Inaktivierung und die Resistenz vermittelt durch Efflux-Pumpen. Von diesen Mechanismen bewirken nur einige der Efflux-geregelten Resistenzmechanismen auch die Resistenz gegenüber Florfenicol und spielen daher möglicherweise eine Rolle bei der Anwendung von Florfenicol bei Tieren.

Über das Auftreten von Florfenicol-Resistenzen bei den Zielerregern wurde nur selten berichtet; diese standen im Zusammenhang mit Efflux-Pumpen und der Präsenz des *floR* Gens.

Flunixin-Meglumin ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum mit analgetischer und antipyretischer Wirkung.

Flunixin-Meglumin wirkt als reversibler, nicht-selektiver Inhibitor der Cyclooxygenase (sowohl COX1 als auch COX2). Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle im Arachidonsäure-Stoffwechsel, bei dem Arachidonsäure zu zyklischen Endoperoxiden umgebaut wird. Dadurch wird die Biosynthese von Eicosanoiden gehemmt, die als wichtige Mediatoren des Entzündungsgeschehens an der zentralen Steuerung von Fieber, Schmerzempfinden und Gewebsentzündung beteiligt sind. Durch die Auswirkung auf die Arachidonsäurekaskade inhibiert Flunixin auch die Produktion von Thromboxan, das bei der Blutgerinnung ausgeschüttet wird und stark aktivierend auf die Thrombozytenaggregation und die Vasokonstriktion wirkt. Die antipyretische Wirkung von Flunixin wird durch Hemmung der Prostaglandin-E2-Synthese im Hypothalamus erzielt. Obwohl Flunixin keinen direkten Einfluss auf bereits produzierte Endotoxine hat, vermindert es die Prostaglandinproduktion und damit auch die vielfältigen Erscheinungen der Prostaglandinkaskade. Prostaglandine sind ein Bestandteil der komplexen Prozesse, die bei einem Endotoxinschock auftreten.

4.3 Pharmakokinetik

Nach subkutaner Verabreichung des Tierarzneimittels in der empfohlenen Dosierung von 40 mg Florfenicol/kg wurde ein wirksamer Plasmaspiegel über einer MHK_{90} von 1 µg/ml für ungefähr 50 Stunden und über einer MHK_{90} von 2 µg/ml für ungefähr 36 Stunden aufrechterhalten. Die Höchstkonzentration im Plasma (C_{max}) betrug ca. 9,9 µg/ml und wurde etwa 8 Stunden nach der Verabreichung erreicht (T_{max}).

Nach subkutaner Gabe von Flunixin in der empfohlenen Dosis von 2,2 mg/kg wurde der maximale Plasmaspiegel von 2,8 µg/ml nach 1 Stunde erreicht.

Die Proteinbindung von Florfenicol beträgt etwa 20 % und von Flunixin über > 99 %. Die Ausscheidungsrate von Florfenicolrückständen im Urin beträgt etwa 68 % und in den Fäzes ca. 8 %. Die Ausscheidungsrate von Flunixinrückständen im Urin beträgt etwa 34 % und in den Fäzes ca. 57 %.

Umweltverträglichkeit

Flunixin ist toxisch für aassfressende Vögel, auch wenn die voraussichtlich geringe Exposition zu einem geringen Risiko führt.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren. Vor Frost schützen.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) verschlossen mit einem Brombutyl-Stopfen und einer Aluminiumkappe.

Faltschachtel mit einer 100 ml Durchstechflasche

Faltschachtel mit einer 250 ml Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

DE: Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

AT: Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

DE: Intervet Deutschland GmbH

AT: Intervet GesmbH

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

DE: Zul.-Nr. 401025.00.00

AT: Z.Nr. 8-00707

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

DE: Datum der Erstzulassung: 29. Juni 2007

AT: Datum der Erstzulassung: 27. Juni 2007

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

05/2023

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

AT/DE: Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

AT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).