

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Resflor 300/16,5 mg/ml injekční roztok pro skot

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml obsahuje:

Léčivé látky:

Florfenicolum	300,0 mg
Flunixinum (jako flunixini megluminum)	16,5 mg

Pomocné látky:

Propylenglykol (antimikrobiální konzervant) E 1520	150 mg
---	--------

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirá, nažloutlá až slámově žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Skot

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Pro skot:

Léčba horečnatých respiračních onemocnění skotu způsobených *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* a *Histophilus somni*.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat u dospělých chovných býků.

Nepoužívat u zvířat s onemocněním jater a ledvin.

Nepoužívat jestliže hrozí riziko gastrointestinálního krvácení nebo v případech poruchy srážlivosti krve

Nepoužívat u zvířat s onemocněním srdce.

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivé látky, nebo na některou z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Nejsou.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Přípravek by měl být používán na základě výsledků testů citlivosti bakterie izolované ze zvířete.

Pokud to není možné, léčba by měla být založena na místních (na úrovni regionu, farmy) epidemiologických informacích o citlivosti cílové bakterie. Při použití přípravku mají být zohledněny oficiální a místní pravidla antibiotické politiky.

Použití přípravku v rozporu s informacemi uvedenými v SPC může způsobit nárůst prevalence bakterií rezistentních k florfenikolu.

Nepoužívat u zvířat dehydratovaných, hypovolemických či hypotenzních z důvodu zvýšeného rizika renální toxicity. Zamezte současnou aplikaci jiného potenciálně nefrotoxického přípravku.

Opakované denní podávání bylo spojeno s výskytem erozí ve slezu u telat u období mléčné výživy. U této věkové skupiny by měl být přípravek používán s opatrností.

Bezpečnost přípravku nebyla testována u telat starší 3 týdnů a mladších.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Vyhněte se náhodnému samopodání přípravku.

Po použití si umyjte ruce.

Lidé se známou přecitlivělostí na propylenglykol a polyetylglykol by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Subkutánní podání přípravku může způsobit otok v místě injekčního podání, který je palpovatelný 2-3 dny po aplikaci. Otoky v místě podání injekce přetrvávaly po dobu 15-36 dní po aplikaci. Tato skutečnost je zapříčiněna minimálním až středním drážděním podkoží. V několika případech bylo rovněž pozorováno rozšíření do svalů v podkoží. Po uplynutí 56 dnů od aplikace nebyly pozorovány žádné významné změny, které by vyžadovaly konfiskaci při porážce.

V průběhu dohledu po uvedení na trh byly ve velmi vzácných případech hlášeny anafylaktické reakce. Tyto reakce mohou být fatální.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(ny) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Vliv florfenikolu na reprodukční schopnosti skotu, březost a laktaci nebyl stanoven. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Současné použití jiné účinné látky s vysokým stupněm vazby na plazmatické bílkoviny může konkurovat takové vazbě s flunixinem a tímto způsobem zvyšovat jeho toxicitu. Předchozí terapie jiným antiflogistikem může vést k dodatečnému nebo zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu by měl být dodržen 24 hodinový odstup po použití jiných antiflogistik. Tento odstup však musí zohlednit zvláště farmakokinetiku předchozího použitého přípravku.

Přípravek nesmí být používán ve spojení s jinými NSAID nebo glukokortikoidy. Glukokortikoidy zvyšují riziko gastrointestinálních ulcerací u zvířat léčených NSAID.

4.9 Podávané množství a způsob podání

40 mg/kg florfenikolu a 2,2 mg/kg flunixinu (2 ml/15 kg ž. hm.) se aplikuje subkutánně jednorázovým podáním.

Podávaný objem nemá převýšit 10 ml na jedno místo injekčního podání.

Je doporučeno zahájit léčbu zvířat v časných stádiích onemocnění a sledovat odezvu na léčbu v následujících 48 hodinách. Protizánětlivá složka přípravku Resflor, flunixin, může maskovat nedostatečnou bakteriální odpověď na florfenikol v prvních 24 hodinách po aplikaci. Pokud příznaky onemocnění přetrvávají nebo se zintenzivňují, nebo pokud dojde k znovuvzplanutí onemocnění, měla by být změněna terapie s použitím jiného antibiotika a pokračováno v jeho podávání až do úplného vymizení příznaků.

Aplikaci provádějte pouze do oblasti krku.

Otřete závěr lahvičky před odebráním jednotlivé dávky. Používejte sterilní jehlu a stříkačku.

K zajištění přesného dávkování je nutno stanovit živou hmotnost zvířete co možná nejpresněji, aby se zamezilo poddávkování.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Po podání cílovému druhu zvířat po 3x delší dobu než doporučuje terapie a při podání 3 a 5 násobku doporučené dávky, došlo ke snížení příjmu potravy ve skupině. Snížení tělesné hmotnosti bylo pozorováno ve skupině, které byl aplikován 5 násobek doporučené dávky (následně po snížení příjmu krmiva). Snížení příjmu vody bylo pozorováno ve skupině, které byl podán 5 násobek doporučené dávky. Tkáňové dráždění se zvyšuje s podaným objemem.

Léčba 3 násobkem doporučené léčebné dávky byla spojena s dávkou souvisejícími erozivními a ulcerózními změnami ve slezu.

4.11 Ochranné lhůty

Maso: 46 dnů

Mléko: Nepoužívat u zvířat, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu. Nepoužívat v průběhu laktace nebo v období stání na suchu. Nepoužívat u březích zvířat, jejichž mléko bude určeno pro lidskou spotřebu během 2 měsíců před předpokládaným porodem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, amfenikoly.

ATC vet: QJ01BA99

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Florfenikol je syntetické antibiotikum se širokým spektrem účinku působím proti většině grampozitivních a gramnegativních bakterií, se kterými se setkáváme u domácích zvířat. Účinek florfenikolu je založen na inhibici syntézy bílkovin na ribozomální úrovni a je bakteriostatický.

Laboratorní testy potvrdily působení florfenikolu proti nejčastějším patogenům izolovaným při respiračních onemocněních skotu. Patří mezi ně *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, a *Histophilus somni*.

Ačkoli je florfenikol považován za bakteriostatické antibiotikum, *in vitro* studie prokázaly rovněž jeho baktericidní účinnost proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*.

Baktericidní aktivita florfenikolu je charakterizována jako časově závislá proti třem cílovým patogenům, s možnou výjimkou u *H.somni*, kde byla pozorována závislost na koncentraci.

Během monitorovacího programu zjišťování citlivosti na florfenikol (2000-2003), bylo shromážděno celkem 487 izolátů *M. haemolytica*, 522 izolátů *P. multocida* a 25 izolátů *H. somni*. Hodnoty MIC byly v rozmezí mezi <0.12 a 2 µg/ml pro *M. haemolytica* (MIC₉₀ = 1 µg/ml), mezi <0.12 a 2 µg/ml pro *P. multocida* (MIC₉₀ = 0.50 µg/ml) a mezi 0.12 a 0.5 µg/ml pro *H. somni*. Hraniční hodnoty pro bovinní respirační patogeny dle CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) byly stanoveny takto:

Patogen	Koncentrace florfenikolu v disku (µg)	Průměr (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

Pro *Mycoplasma bovis* CLSI nestanovil standardizované ani hraniční koncentrace ani metody kultivace. I přes snížení množství patogenního agens ve tkáni plic, nemusí po léčbě přípravkem dojít k úplné eliminaci *Mycoplasma bovis*.

Jediné známé mechanismy rezistence k chloramfenikolu, které jsou považovány za klinicky závažné, jsou inaktivace zprostředkovaná CAT (chloramfenikol acetyltransferázou) a rezistence antibiotika prostřednictvím vylučování antibiotika effluxní pumpou. Z výše uvedených pouze některé rezistence typu effluxu způsobí rovněž rezistenci k florfenikolu a je zde možnost ovlivnění četnosti této rezistence použitím florfenikolu u zvířat. Rezistence k florfenikolu u cílových patogenů byla hlášena pouze ve výjimečných případech a byla spojena s effluxní pumpou a přítomností *floR* genu.

Flunixin meglumin je protizánětlivý přípravek nesteroidní povahy s analgetickým a antipyretickým účinkem.

Flunixin meglumin působí jako reverzibilní neselektivní inhibitor cyclooxygenázy (společně COX 1 a COX 2), která je důležitým enzymem v kaskádě rozpadu arachidonové kyseliny, kde přeměňuje kyselinu arachidonovou na cyklické endoperoxidázy. Touto inhibicí je tak přerušena následná tvorba eikosanoidů, důležitých mediátorů zánětlivého procesu zodpovědných za horečku, bolest a tkáňovou zánětlivou reakci. Flunixin meglumin svým působením na kaskádu rozpadu arachidonové kyseliny rovněž inhibuje tvorbu tromboxanu, který podporuje agregaci krevních destiček a vazokonstrikci. Tromboxan je uvolňován ke srážení krve. Flunixin využívá ke svému antipyretickému působení rovněž inhibici prostaglandinu E2 na úrovni hypotalamu. Ačkoli flunixin nemá přímý účinek na endotoxiny, poté co již došlo k jejich vzniku, snižuje tvorbu prostaglandinů a v tomto místě kaskády blokuje mnoho účinků zapříčiněných jejich vyplavením. Prostaglandiny jsou součástí složitějšího procesu, který je spojený se vznikem endotoxického šoku.

5.2 Farmakokinetické údaje

Po subkutánním podání přípravku v doporučené dávce 40 mg/kg florfenikolu přetrvává účinná hladina v krvi skotu nad MIC₉₀ 1 µg/ml po dobu přibližně 50 hodin a nad MIC₉₀ 2 µg/ml po dobu přibližně 36 hodin. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) 9,9 µg/ml je dosaženo po přibližně 8 hodinách (T_{max}) po podání.

Po subkutánním podání přípravku v doporučené dávce 2,2 mg/kg flunixinu je maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) 2,8 µg/ml dosaženo po 1 hodině (T_{max}) po podání. Distribuční objem je průměrně 2 litry na kg.

Vazba florfenikolu na bílkoviny je přibližně 20% a flunixinu > 99%. Rezidua florfenikolu se vylučují močí přibližně v 68% a trusem v 8%. Rezidua flunixinu se vylučují močí přibližně ve 34% a trusem v 57%.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol (E1520)
Methylpyrrolidon

Kyselina citronová
(Makrogol 300)

6.2 Inkompatibility

Nemísit s jiným veterinárním léčivým přípravkem.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Nemrazit. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

- 100 ml a 250 ml
- skleněná injekční lahvička typu I
- brombutylový uzávěr
- hliníková pertle.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Intervet International B.V.
Wim de Körverstraat 35
5821 AN Boxtmeer
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

96/030/07-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.7.2007 / 16.12.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Listopad 2020

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.