

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

RESFLOR
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/15-01/434
URBROJ: 525-10/0609-17-3

Ministarstvo poljoprivrede



srpanj 2017.

1/19

ODOBRENO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

RESFLOR, otopina za injekciju za goveda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL otopine za injekciju sadržava:

Djelatne tvari:

Florfenikol	300,00 mg
Fluniksin u obliku fluniksin meglumina	16,50 mg

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Govedo.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Liječenje dišnih infekcija goveda uzrokovanih bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* te *Mycoplasma bovis* u okolnostima kada je povišena tjelesna temperatura.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati odraslim bikovima namijenjenim rasplodu.

Ne primjenjivati jedinkama s oštećenom jetrom ili bubrezima.

Ne primjenjivati ako postoji opasnost krvarenja iz želučano-crijevnog trakta ili naznake poremećaja u zgrušavanju krvi.

Ne primjenjivati govedima s poremećajima u radu srca.

Ne primjenjivati životinjama preosjetljivim na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nema.

RESFLOR
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/15-01/434
URBROJ: 525-10/0609-17-3

Ministarstvo poljoprivrede



srpanj 2017.

ODOBRENO

2/19

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Florfenikol je najbolje primjenjivati na temelju rezultata testova osjetljivosti izdvojenih bakterija, poštujući pri tom službene i lokalne (regija, farma) preporuke za primjenu antimikrobnih veterinarsko-medicinskih proizvoda (VMP).

Treba izbjegavati primjenu dehidriranim, hipovolemičnim ili hipotenzivnim jedinkama zbog potencijalno veće opasnosti od oštećenja bubrega. Treba izbjegavati istodobnu primjenu potencijalno nefrotoksičnih VMP.

Ponovljena aplikacija (1 x na dan) u teladi koja još ne preživa može uzrokovati erozije sirišta. Ovaj VMP treba oprezno primjenjivati toj dobnoj skupini.

Sigurnost primjene ovog VMP nije istražena kod teladi u dobi 3 tjedna i mlađe.

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

Treba paziti da se VMP slučajno ne injicira sebi ili pomoćniku.

Nakon primjene operite ruke.

Osobe preosjetljive na propilenglikol i polietilenglikole ne smiju primjenjivati ovaj VMP.

4.6. Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Na mjestu s.c. injiciranja VMP može se 2-3 dana nakon aplikacije opipati otekline koja se povuče za 15-36 dana. Radi se prije svega o blagom nadražaju potkožnog tkiva. Samo u pojedinim slučajevima te promjene bile su vidljive u mišićima ispod mjesta aplikacije. 56-og dana nakon injiciranja nisu bile vidljive lezije koje bi se morale ukloniti prilikom klanja. Ako se primijete nuspojave VMP potrebno je postupiti u skladu sa Zakonom o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije istražen učinak florfenikola na plodnost, gravidnost i laktaciju u goveda, te ga se smije primijeniti samo ako doktor veterinarske medicine prosudi da je korist od primjene veća od mogućih štetnih učinaka. Vidi odjeljak 4.11.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena VMP koji se u visokom postotku vežu na albumine plazme i 'natječu' s fluniksinom za ista vezna mjesta, može dovesti do toksičnih učinaka. Prethodna aplikacija drugih protuupalnih VMP može uzrokovati dodatne ili izraženije štetne učinke te ih se ne smije primjenjivati unutar 24 sata prije početka liječenja s ovim VMP. No, trajanje razdoblja bez liječenja ovisi o farmakološkim svojstvima prethodno primijenjenog VMP. Ovaj VMP se ne smije primjenjivati istodobno s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSPUL) ili s glukokortikoidima. Primjena glukokortikoida u životinja kojima su aplicirani NSPUL, može pogoršati oštećenja želučano-crijevnog trakta.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

40 mg florfenikola/kg tjelesne mase (t.m.) i 2,2 mg fluniksina/kg (= 2 mL Resflor-a/15 kg t.m.) jednokratno s.c.

Na jedno mjesto smije se aplicirati najviše 10 mL VMP.

Liječenje treba započeti u što ranijoj fazi bolesti, a uspjeh prosuditi nakon 48 sati. Naime, fluniksin može u prva 24 sata prikriti slabiji antimikrobni učinak florfenikola. Ako klinički znakovi dišne infekcije potraju, pogoršaju se ili bolest recidivira, treba promijeniti antibiotik i liječenje nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Injekciju treba aplicirati samo u područje vrata.

Prije navlačenja svake doze, očistite gumeni čep na bočici. Treba koristiti suhe i sterilne igle i brizgaljke.

Da bi se osiguralo ispravno doziranje tj. izbjeglo ev. subdoziranje, tjelesnu masu životinja treba što točnije odrediti.

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

U istraživanjima sigurnosti ovoga VMP prilikom predoziranja govedima nakon primjene 3 x i 5 x veće doze od propisane i tijekom 3 x dužeg trajanja liječenja, umanjen je bio unos hrane. U skupini koja je primila 5 x veću dozu utvrđeno je i smanjenje tjelesne mase te slabiji unos vode. Lokalno draženje tkiva je izraženije što je veći volumen apliciranog VMP.

Trajanje liječenja 3 x duže od preporučenog, ovisno o dozi, uzrokovalo je erozije i ulceracije sirišta.

4.11. Karencija

Meso i jestivi nusproizvodi:

46 dana.

Mlijeko: nije odobrena primjena kravama čije se mlijeko koristi za hranu. Ne smije se primjenjivati tijekom laktacije i suhostaja. Ne smije se primjenjivati gravidnim kravama čije će se mlijeko koristiti za hranu unutar 2 mjeseca do očekivanog teljenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijek za sustavne infekcije
amfenikoli u kombinaciji

ATCvet kôd: QJ01BA99

5.1 Farmakodinamička svojstva

Florfenikol je sintetski antimikrobni spoj učinkovit protiv većine gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija izdvojenih iz domaćih životinja. Florfenikol koči sintezu bjelančevina na razini ribosoma djelujući bakteriostatski.

RESFLOR
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/15-01/434
URBROJ: 525-10/0609-17-3

Ministarstvo poljoprivrede

srpanj 2017.

ODOBRENO

Laboratorijski je dokazana učinkovitost florfenikola protiv najčešćih bakterijskih uzročnika dišnih infekcija goveda (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*).

Florfenikol se smatra bakteriostatskim antibiotikom, no *in vitro* istraživanja su pokazala da iskazuje baktericidni učinak protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Baktericidni učinak florfenikola u pravilu je označen kao vremenski ovisan za tri ciljna patogena uzročnika, uz mogući izuzetak za *H. somni* gdje je zabilježena i ovisnost o koncentraciji.

Tijekom praćenja osjetljivosti bakterija na florfenikol (2000-2003) ukupno je testirano 487 izolata *M. haemolytica*, 522 izolata *P. multocida* i 25 izolata *H. somni*. MIK vrijednosti bile su u rasponu između $< 0,12$ i $2 \mu\text{g/mL}$ za *M. haemolytica* ($\text{MIK}_{90} = 1 \mu\text{g/mL}$), $< 0,12$ i $2 \mu\text{g/mL}$ za *P. multocida* ($\text{MIK}_{90} = 0,50 \mu\text{g/mL}$) i između $< 0,12$ i $0,5 \mu\text{g/mL}$ za *H. somni*.

Granične vrijednosti koje je utvrdio CLSI (Institut za kliničke i laboratorijske standarde) za uzročnike dišnih infekcija goveda su:

Uzročnik	Florfenikol - koncentracija u disku (μg)	Promjer (mm)			MIK ($\mu\text{g/mL}$)		
		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

S-osjetljive; I-umjereno osjetljive; R-rezistentne

Nema utvrđenih vrijednosti MIK za *Mycoplasma bovis* niti je CLSI razvio standardizirane tehnike kultivacije. Unatoč redukcije broja *Mycoplasma bovis* nakon liječenja ovim VMP-om, nije ih moguće potpuno eliminirati iz pluća inficiranih životinja.

Prema srodnom kloramfenikolu bakterije mogu postati rezistentne. Pri tome je od kliničkog značenja inaktivacija kojoj posreduje kloramfenikol acetiltransferaza (CAT) i djelovanje efluks-pumpe. Smatra se da bi djelomična otpornost bakterija posredovana efluks-pumpom mogla pridonijeti otpornosti bakterija i prema florfenikolu, te biti od značenja za uspjeh liječenja životinja. Rezistencija ciljnih uzročnika prema florfenikolu vrlo je rijetko zabilježena i bila je povezana s efluks-pumpom te prisutnosti *floR* gena.

Fluniksin meglumin je NSPUL antipiretskog i analgetskog učinka. Djeluje kao reverzibilni, neselektivni inhibitor ciklooksigenaza (COX-1 i COX-2), enzima koji posreduju prijetvoru arahidonske kiseline u cikličke endoperoksidge. Posljedično zakoči se sinteza važnih medijatora upale (eikozanoida) te umanju porast tjelesne temperature, osjet boli i upala tkiva. Fluniksin istodobno inhibira stvaranje tromboksana, spojeva koji se oslobađaju u procesu zgrušavanja krvi, a pospješuju vazokonstrikciju i proagregaciju trombocita. Antipiretski učinak fluniksin očituje kočenjem stvaranja prostaglandina E2 u hipotalamusu. Iako fluniksin ne djeluje izravno na endotoksine nakon njihova nastanka, on umanjuje stvaranje prostaglandina koji su dio složenih reakcija (kaskada) uključenih u razvoj endotoksičnog šoka.

5.2 Farmakokinetički podaci

Supkutanom primjenom Resflor otopine za injekciju u preporučenoj dozi florfenikola od 40 mg/kg t.m., učinkovita koncentracija u plazmi goveda (tj. > MIK₉₀ za najmanje osjetljivog uzročnika dišnih infekcija, *Mannheimia haemolytica*) održava se duže od 39 sati. Vršna koncentracija (C_{max}) u plazmi (oko 4,3 µg/mL) postigne se oko 5,5 sati (T_{max}) nakon aplikacije.

Nakon s.c. primjene ovoga VMP u preporučenoj dozi od 2,2 mg fluniksina/kg, njegova vršna koncentracija (2,9 µg/mL) postignuta je nakon 1,3 sata. Volumen raspodjele bio je oko 2 L/kg.

Objek djelatne tvari vezane su za plazmine proteine - florfenikol oko 20%, a fluniksin > 99%. Približno 68% florfenikola izluči se mokraćom, a izmetom oko 8%. S druge strane 57% fluniksina odstrani se izmetom, a mokraćom 34%.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol (E1520)

N-metil-2-pirolidon

Bezvodna limunska kiselina

Polietilenglikol 300 (Macrogol 300)

6.2 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

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

Čuvati od zamrzavanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Staklene bočice (tip I) veličine 100 mL i 250 mL zatvorene čepom od brombutila i aluminijskim poklopcem.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

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

S neiskorištenim VMP i praznom ambalažom postupaju se u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

INTERVET INTERNATIONAL B.V.
Podružnica u Republici Hrvatskoj
Ivana Lučića 2a
10000 Zagreb
E-mail: helena.mrazovic@merck.com

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/13-01/114

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

18. 7. 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. 7. 2017.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web stranici Ministarstva poljoprivrede, <http://www.mps.hr/>

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

RESFLOR
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/15-01/434
URBROJ: 525-10/0609-17-3

Ministarstvo poljoprivrede


srpanj 2017.

ODOBRENO