

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Resflor, 300 mg + 16,5 mg/ml süstelahus veistele

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

#### Toimeained:

Fluniksiin 16,5 mg, mis vastab 27,4 mg fluniksiinmeglumiinile  
Florfenikool 300,0 mg

#### Abiained:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis	Kvantitatiivne koostis, kui see teave on oluline veterinaarravimi nõuetekohaseks manustamiseks
N-metiül-2-pürrolidoon	250,0 mg
Propüleenglükool (antimikroobne säilitusaine) (E1520)	150,0 mg
Sidrunhape, veevaba	
Makrogool 300	

Selge helekollane kuni õlgkollane vedelik.

### 3. KLIINILISED ANDMED

#### 3.1 Loomaliigid

Veis.

#### 3.2 Näidustused loomaliigiti

*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis*'e ja *Histophilus somni* põhjustatud palavikuga kaasnevate respiratoorsete infektsioonide ravi.

#### 3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada täiskasvanud sugupullidel.

Mitte kasutada maksa- ja neeruhaigustega loomad.

Mitte kasutada seedetrakti veritsuse ohu korral või kui on tõendeid vere hüübimishäirete kohta.

Mitte kasutada südamehaigustega loomad.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeainete või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

#### 3.4 Erihoiatused

Ei ole.

### 3.5 Ettevaatusabinõud

#### Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke ja kohalikke antibiootikumide kasutamise printsiipe. Ravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhistest võib suurendada bakterite resistentsust florfenikooli suhtes.

Vältida ravimi kasutamist dehüdreerunud, hüповoleemilistel või hüpotensiooniga loomadel suurenenud nefrotoksilisuse ohu tõttu. Vältida potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite samaaegset manustamist.

Korduvat igapäevast annustamist on seostatud libediku erosioonidega vatsaeelse seedega vasikatel. Ravimit tuleks selles vanusegrupis kasutada ettevaatusega.

Ravimi ohutust ei ole kontrollitud 3 nädala vanustel ega noorematel vasikatel.

Fluniksiin on röövlindudele mürgine. Mitte manustada loomadele, kes võivad sattuda metsloomade toiduahelasse. Ravitud loomade surma või eutaneerimise korral tagada, et nende korjused ei oleks metsloomadele kättesaadavad.

#### Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ravimi manustamisel tuleb olla hoolikas, et vältida juhuslikku süstimist iseendale.

Inimesed, kes on teadaolevalt propüleenglükooli ja polüetüleenglükooli suhtes ülitudlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Pärast kasutamist pesta käed.

Abiaine N-metüülpirrolidooniga tehtud laboratoorsed uuringud küülikutel ja rottidel on näidanud fetotoksilist toimet. Fertiilses eas naised, rasedad või raseduskahtlusega naised peavad veterinaarravimit kasutama suure ettevaatusega, et vältida juhuslikku enesesüstimist.

#### Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

### 3.6 Kõrvaltoimed

Veis:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Turse süstekohas <sup>1</sup>
Väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud):	Anafülaktilist tüüpi reaktsioon <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Muutub palpeeritavaks 2-3 päeva pärast subkutaanset manustamist. Turse võib süstekohas püsida 15-36 päeva pärast süstimist. Peamiselt on see seotud nahaaluse koe minimaalse kuni kerge ärritusega. Laienemist allolevasse lihasesse täheldati ainult üksikjuhtudel. 56. päeval pärast süstimist ei täheldatud selliseid kahjustusi, mis oleks nõudnud looma tapmisel rümbast süstekoha väljalõikamist.

<sup>2</sup> Need reaktsioonid võivad lõppeda surmaga.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaarravimi ohutuse pidevat jälgimist. Teatist tuleb eelistatavalt veterinaararsti kaudu saata müügiloa hoidjale või riikliku teavitussüsteemi kaudu riigi pädevale asutusele. Vastavad kontaktandmed on pakendi infolehes.

### **3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil**

Veterinaarravimi ohutus veistel tiinuse või laktatsiooni perioodil või aretusloomadel ei ole tõestatud. Abiaine N-metüülpirrolidooniga tehtud laboratoorsed uuringud küülikutel ja rottidel on näidanud fetotoksilist toimet. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

### **3.8 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Samaaegne kasutamine teiste tugeva valgusiduvusega toimeainetega võib tekitada fluniksiini väljatõrjumise valguga seondumise kohtadest ja sellega suurendada toksilisust. Eelnev ravi teiste põletikuvastaste ravimitega võib tekitada täiendavaid kõrvaltoimeid või suurendada nende esinemissagedust, seetõttu tuleb pidada vähemalt 24 tundi vahet enne, kui alustada raviga. Ravivaba perioodi osas tuleb lähtuda varem kasutatud ravimi farmakokineetikast.

Ravimit ei tohi manustada koos teiste MSPVR-idega või glükokortikosteroididega. MSPVR-idega ravitud loomadel võivad kortikosteroidide toimel ägeneda seedetrakti haavandid.

### **3.9 Manustamisviis ja annustamine**

Subkutaanne manustamine.

40 mg florfenikooli 1 kg kehamassi kohta ja 2,2 mg fluniksiini 1 kg kehamassi kohta (2 ml 15 kg kehamassi kohta) ühekordse süstina.

Ühte süstekohta manustatava annuse maht ei tohi ületada 10 ml.

Loomi on soovitatav ravima hakata haiguse varajases järgus ning hinnata ravivastust 48 tundi pärast süstimist. Veterinaarravimi põletikuvastane koostisosa fluniksiin võib esimese 24 tunni jooksul pärast süstimist varjata bakterite nõrka tundlikkust rakendatava antibakteriaalse ravi suhtes. Kui respiratoorhaiguse kliinilised tunnused püsivad või süvenevad või kui toimub taashaigestumine, tuleb ravi muuta ja kasutada teist antibiootikumi ning jätkata seda ravi, kuni kliinilised tunnused kaovad.

Süst tuleb teha ainult kaela.

Puhastada korgitihend enne iga annuse välja võtmist. Kasutada kuiva steriilset nõela ja süstalt.

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata loomade kehamass.

### **3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)**

Sihtloomaliikidel läbiviidud üleannustamise katsetes 3-kordse ravikuuri pikkuse juures täheldati 3-kordse ja 5-kordse üleannuse gruppides söödatabimise vähenemist. 5-kordse üleannuse grupis esines ka kehamassi langust (tulenevalt vähenenud söödatabimisest). Vähenenud vedelikutarbimist täheldati 5-kordse üleannuse grupis. Koeärritus suureneb süstelahuse mahu suurenedes.

3-kordse soovitusliku ravikuuri pikkusega ravi oli annusest sõltuvas seoses libediku erosiivsete ja haavandiliste kahjustustega.

### **3.11 Kasutamise eripiirangud ja kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski**

Ei rakendata.

### **3.12 Keeluajad**

Lihale ja söödavatele kudedele: 46 päeva.

Piimale: ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inимtoiduks. Mitte kasutada tiinetel loomadel, kelle piima kavatakse tarvitada inимtoiduks, kaks kuud enne oodatavat poegimist.

#### 4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE

##### 4.1 ATCvet kood: QJ01BA99

##### 4.2 Farmakodünaamika

Florfenikool on sünteetiline laia toimespektriga antibiootikum, mis toimib enamikesse koduloomadel isoleeritud grampositiivsetesse ja gramnegatiivsetesse bakteritesse. Florfenikooli toime põhineb bakteriaalse valgusünteesi inhibeerimisel ribosomaalsel tasemel ja on bakteriostaatiline. Laboriuuringud on näidanud, et florfenikool toimib enamikesse veiste hingamisteedest sagedamini isoleeritud haigustekitajatesse, sh *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Histophilus somni*.

Florfenikool on oma olemuselt bakteriostaatiline aine, kuid *in vitro* uuringutes on näidatud florfenikooli bakteritsiidset toimet *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Histophilus somni* vastu.

Florfenikooli bakteritsiidset toimet iseloomustatakse kui põhiliselt ajast sõltuvat toimet kolme sihtpatogeeni vastu, võimalikuks erandiks on *H. somni*, mille puhul täheldati sõltuvust kontsentratsioonist.

Florfenikooli tundlikkuse jälgimise programmi ajal (2000-2003) koguti koguarvus 487 *M. haemolytica*, 522 *P. multocida* ja 25 *H. somni* proovi. MIK väärtused *M. haemolytica* (MIK<sub>90</sub> = 1 µg/ml) jaoks olid vahemikus < 0,12 ja 2 µg/ml, *P. multocida* (MIK<sub>90</sub> = 0,50 µg/ml) jaoks vahemikus < 0,12 ja 2 µg/ml ning *H. somni* jaoks vahemikus 0,12 ja 0,5 µg/ml. Piirväärtused on CLSI (Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi) poolt veise patogeenide jaoks määratud järgmiselt:

Patogeen	Florfenikooli diski kontsentratsioon (µg)	Diameeter (mm)			MIK (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

*Mycoplasma bovis*'e jaoks ei ole kehtestatud piirväärtusi ega kultiveerimistehnoloogiaid, mis oleksid standardiseeritud CLSI poolt. Vaatamata *Mycoplasma bovis*'e patogeenide koormuse vähenemisele, ei pruugi *Mycoplasma bovis* pärast selle veterinaarravimiga ravimist olla kopsudest täielikult hävinud.

Klooramfenikooli ainus teadaolevalt kliinilist tähtsust omav resistentsuse tekkemehhanism on CAT-vahendatud inaktivatsioon ja effluks-pumba resistentsus. Nendest on ainult mõned effluks-vahendatud resistentsused võimelised edasi kanduma florfenikoolile ning, mis seetõttu võivad mõjutada florfenikooli kasutamist loomadel. Florfenikooli resistentsust sihtpatogeenidele on esinenud harvadel juhtudel ning need olid seotud effluks-pumba ja *florR*-geeni olemasoluga.

Fluniksiinmeglumiin on analgeetilise ja antipüreetilise toimega mittesteroidne põletikuvastane aine. Fluniksiinmeglumiin toimib kui tsüklooksügenaasi (nii COX-1 kui COX-2) pöörduva toimega mitteselektiivne inhibiitor. Tsüklooksügenaas on arahhidoonhappe sünteesiraja oluline ensüüm, mille abil arahhidoonhappe konverteeritakse tsükliksüenideks endoperoksiidideks. Selle tulemusel pärsitakse eikosanoidide - oluliste põletikumediaatorite, mis osalevad palaviku, valu ja põletiku tekkes – süntees. Läbi arahhidoonhappe metabolismi raja inhibeerimise takistatakse ka tromboksaanide – verehüübimise ajal vabaneva tugevatoimelise trombotsüütide pro-agregandi ja vasokonstriktori –

sünteesi. Fluniksiini palavikuvastane toime avaldub prostaglandiini E2 sünteesi inhibeerimise kaudu hüpotaalamuses. Kuigi fluniksiinil puudub otsene toime endotoksiinidesse pärast nende sünteesimist, vähendab ta prostaglandiinide produktsiooni ja vähendab sellega paljusid prostaglandiinide metabolismist tulenevaid toimeid.

Prostaglandiinid on osa protsesside kogumist, mis osalevad ka endotoksilise šoki tekkes.

### **4.3 Farmakokineetika**

Ravimi soovitatud annustes 40 mg/kg subkutaansel manustamisel jääb veistel florfenikooli toimiv kontsentratsioon üle MIK<sub>90</sub> 1 µg/ml plasmasse püsima ligikaudu 50 tunniks ja üle MIK<sub>90</sub> 2 µg/ml ligikaudu 36 tunniks. Plasmakontsentratsiooni maksimum (C<sub>max</sub>), mis on ligikaudu 9,9 µg/ml, saabus umbes 8 tundi (T<sub>max</sub>) pärast manustamist.

Pärast ravimi subkutaanset manustamist soovitatud annustes 2,2 mg/kg saabus fluniksiini plasmakontsentratsiooni maksimum 2,8 µg/ml 1 tunni möödudes.

Florfenikool seondub plasmavalkudega umbes 20% ja fluniksiin > 99% ulatuses. Florfenikooli jääkide eritumismäär uriiniga on ligikaudu 68% ja roojaga ligikaudu 8%. Fluniksiini jääkide eritumismäär uriiniga on ligikaudu 34% ja roojaga ligikaudu 57%.

### **Keskkonnaomadused**

Fluniksiin on röövlindudele mürgine, kuid kokkupuude on tõenäoliselt väike ja seetõttu risk madal.

## **5. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **5.1 Kokkusobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

### **5.2 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

### **5.3 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte hoida sügavkülmas. Mitte lasta külmuda.

### **5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis**

I tüüpi klaasviaalid, mis on suletud bromobutüülist punnkorgi ja alumiiniumkattega.

Pappkarp, milles on 100 ml viaal.

Pappkarp, milles on 250 ml viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **5.5 Erinõuded kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmehävitamisel**

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme.

**6. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Intervet International B.V.

**7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

1473

**8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 08.06.2007

**9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2023

**10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON**

Retseptiravim.

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).