

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Resflor 300/16,5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje:

Učinkovine:

Florfenikol	300,0 mg
Fluniksin (megluminijev fluniksinat)	16,5 mg

Pomožne snovi:

Propilenglikol (antimikrobni konzervans)	
E1520	150,0 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, svetlo rumena do slamnato rumena tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Govedo: zdravljenje bolezni dihal, ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* in *Histophilus somni* in jih spremlja povišana temperatura.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabljajte pri odraslih plemenskih bikih.

Zdravila ne dajajte živalim z boleznimi jeter ali ledvic.

Zdravila ne uporabite, če obstaja možnost želodčnih ali črevesnih krvavitev ali sprememb v hemostazi.

Zdravila ne dajajte živalim z boleznimi srca.

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilne učinkovine ali na katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Jih ni.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temeljiti na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni možno, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljnih bakterij.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja. Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne na florfenikol.

Zdravila ne dajemo dehidriranim, hipovolemičnim in hipotenzičnim živalim, ker lahko s tem povečamo nevarnost za poškodbe ledvic. Izogibajte se sočasnemu dajanju zdravil, ki so lahko nefrotoksična.

Večkratni dnevni odmerki so bili povezani z erozijami na siriščniku pri teletih, ki še nimajo razvitega vampa. Zdravilo se naj pri živalih te starosti uporablja previdno. Varnost zdravila pri teletih mlajših od 3 tednov ni bila ugotovljena.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Pazite da ne pride do nenamernega samoinjiciranja.

Po uporabi si umijte roke.

Zdravila ne uporabljajte v primerih znane preobčutljivosti na propilenglikol in polietilenglikol.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Po subkutanem dajanju se lahko na mestu dajanja pojavi oteklina, ki jo po 2-3 dneh tudi zatipamo. Oteklina ostane 15-36 dni po dajanju. V veliki meri je to povezano z iritacijo podkožja. Do širitve procesa v spodaj ležeče mišično tkivo je prišlo le v posameznih primerih. Po 56 dneh ni bilo na mestu dajanja nobenih vidnih sprememb, zaradi katerih bi bilo potrebno ta del ob klanju izrezati in zavreči.

V zelo redkih primerih so pri nadzoru po pridobitvi dovoljenja za promet poročali o anafilaktičnih reakcijah. Te reakcije so lahko smrtne.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Učinki florfenikola na reprodukcijsko sposobnost, brejost in laktacijo niso znani.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba drugih učinkovin, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine tako kot flunixin, lahko privede do toksičnega učinka zaradi kompetitivnega delovanja. Ne dajajte drugih protivnetnih zdravil istočasno ali v obdobju 24 ur od zadnjega dajanja, ker lahko pride do dodatnih ali potenciranih neželenih učinkov. Ob tem je potrebno upoštevati farmakokinetične lastnosti zdravila, ki smo ga predhodno dali.

Zdravila ne dajajte v kombinaciji z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali glukokortikosteroidi.

Želodčne ali črevesne razjede se lahko poslabšajo zaradi kortikosteroidov pri živalih, ki so prejele nesteroidna protivnetna zdravila.

4.9 Odmerjanje in način uporabe

40 mg/kg florfenikola in 2,2 mg/kg fluniksina (2 ml/15 kg telesne mase) v enkratnem odmerku subkutano.

Volumen odmerka na enem mestu vnosa ne sme preseči 10 ml.

Priporoča se zdravljenje v začetni fazi bolezni in 48 ur po dajanju se naj oceni uspešnost zdravljenja. Fluniksina, ki je protivnetna učinkovina v zdravilu Resflor, lahko zakrije slab bakteriološki odgovor na florfenikol v prvih 24 urah po dajanju. V kolikor klinični znaki bolezni ne izginejo ali so celo bolj izraziti oz. se ponovijo, je potrebno zdravljenje spremeniti in zamenjati antibiotik ter nadaljevati dokler klinični znaki ne izginejo.

Mesto dajanja je lahko samo na področju vratu.

Pred pripravo vsakega odmerka obrišite zamašek. Uporabljajte suhe sterilne igle in brizge.

Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), če je potrebno

Pri dajanju zdravila 3-krat dalj časa in v 3-krat oz. 5-kratnem odmerku od priporočenega so opazili zmanjšano porabo hrane. Pri živalih, ki so prejemale 5-kratni odmerek so opazili še slabši prirast in zmanjšano porabo vode. Z večjim volumnom odmerka pa se je zvišala stopnja iritacije tkiva.

Dajanje zdravila 3-krat dalj časa od priporočenega je povezano z erozijami in ulceracijami na siriščniku, odvisno od odmerka.

4.11 Karenca

Meso in organi: 46 dni

Mleko: Ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi. Uporaba pri mlekaricah v času laktacije in presušitve ni dovoljena. Ne uporabite pri bregjih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju dveh mesecev pred pričakovanim porodom.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: antibiotiki za sistemsko uporabo, amfenikoli, kombinacije
Oznaka ATCvet :QJ01BA99

5.1 Farmakodinamske lastnosti

Florfenikol je sintetični širokospektralni antibiotik, ki deluje na večino gramnegativnih in grampozitivnih bakterij, povzročiteljev infekcij pri domačih živalih. Florfenikol v občutljivih mikroorganizmih zavira sintezo proteinov na stopnji ribosomalne sinteze.

Laboratorijski poskusi so pokazali učinkovitost florfenikola na vse pomembne povzročitelje bolezni dihal goved, kot so vrste *Mycoplasma bovis*, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* in *Histophilus somni*.

Florfenikol velja za bakteriostatski antibiotik, vendar deluje *in-vitro* baktericidno proti vrstam *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* in *Histophilus somni*.

Za baktericidno delovanje florfenikola proti 3 ciljnim povzročiteljem je značilno, da je vezano na dolžino trajanja delovanja. Izjema je le *H.somni* kjer je pomembna tudi koncentracija.

V času, ko je bil opravljen pregled občutljivosti bakterij na florfenikol (2000-2003) je bilo zbranih 487 izolatov *M. haemolytica*, 522 izolatov *P. multocida* in 25 izolatov *H.somni*. Vrednosti MIC so bile med <0,12 in 2 µg/ml za *M. haemolytica* (MIC₉₀=1 µg/ml), med <0,12 in 2 µg/ml za *P. multocida* (MIC₉₀=0,5 µg/ml) in med 0,12 in 0,5 µg/ml za *H.somni*. Meje vrednosti so bile določene skladno s CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) za patogene bakterije v dihalih pri govedu.

Bakterije	Florfenikol disk koncentracija (µg)	Premer (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

Za *Mycoplasma bovis* kritične točke niso bile ugotovljene, prav tako tehnike gojenja niso bile standardizirane s CLSI.

Kljub zmanjšanju obremenitve s patogenom *Mycoplasma bovis*, se *Mycoplasma bovis* po zdravljenju z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ne sme v celoti izločiti iz pljuč.

Edina znana mehanizma rezistence proti kloramfenikolu, ki imata klinični pomen sta encim kloramfenikol acetiltransferaza (CAT) in sposobnost bakterij, da aktivno izčrpavajo oz. izločijo (efflux-pump) antibiotik iz bakterijske celice. Od teh pa samo rezistenca, ki je vezana na sposobnost aktivnega izločanja antibiotika vpliva na odpornost proti florfenikolu. Rezistenca proti florfenikolu je pri ciljnih bakterijah bila ugotovljena le izjemoma in je bila vezana na sposobnost aktivnega izločanja antibiotika in prisotnost gena *florR*.

Megluminijev fluniksina je močan nesteroidni, nenarkotizirajoči analgetik s protivnetnim in protivočinskim delovanjem.

Megluminijev fluniksina je reverzibilni, neselektivni inhibitor ciklooksigenaz (COX1 in COX2). Ciklooksigenaze so pomembni encimi, ki sodelujejo v kaskadnem procesu arahidonske kisline. Znotraj tega procesa se arahidonska kislina pod vplivom ciklooksigenaz pretvori v ciklične endoperoxide. Posledično pride do inhibicije eikosanoidov, ki so pomembni mediatorji vnetnega procesa. Eikosanoidi povzročajo povišano telesno temperaturo, bolečino in vnetno reakcijo tkiva. Fluniksina inhibira tudi produkcijo tromboksana. Tromboksan sodeluje v procesu strjevanja krvi in je pomemben vazokonstriktor. Fluniksina deluje inhibitory na sintezo prostaglandina E2 v hipotalamusu. Na ta način znižuje povišano telesno temperaturo. Fluniksina nima direktnega vpliva na učinke endotoksinov, deluje pa na sintezo prostaglandinov, ki imajo pomembno vlogo pri nastanku endotoksemičnega šoka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vnos priporočenega odmerka (40 mg/kg) florfenikola v podkožje pri govedu zadostuje za vzdrževanje učinkovite koncentracije v plazmi MIC₉₀ nad 1 µg/ml približno 50 ur in MIC₉₀ nad 2 µg/ml približno 36 ur. Najvišjo srednjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) 9,9µg/ml doseže približno v 8 urah (T_{max}) po odmerjanju.

Vnos priporočenega odmerka (2,2 mg/kg) fluniksina v podkožje doseže najvišjo koncentracijo 2,8 µg/ml v 1 uri.

Približno 20 % florfenikola se veže na beljakovine, medtem ko je tako vezanega fluniksina >99%. Približno 68 % ostankov florfenikola se izloči z urinom in 8 % z blatom. Z urinom se izloči približno 34 % ostankov fluniksina, z blatom pa približno 57 %.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Propilenglikol (E1520)
N-metil-2-pirolidon
Citronska kislina, brezvodna
(Makrogol 300)

6.2 Inkompatibilnosti

Ne mešajte z nobenim drugim zdravilom.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Zdravilo ne sme zmrzniti. Zaščitite pred mrazom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 ml in 250 ml stekleničke

Steklene vial, steklo tip I.

Bromobutilni zamaški in aluminijaste zaporke.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Intervet International B.V.

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer

Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

MR/V/0294/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

05.07.2007/17.02.2011

10. DATUM REVIZIJE BEDEDILA

13.11.2020