

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Resflor 300/16,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła

RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle (UK, IE)
RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή (CY, EL)
Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle (DK, FI, EE, LT, LV, NO)
RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos (PT)
RESFLOR SOLUTION INJECTABLE (FR)
RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder (AT, DE)
Resflor injekční roztok pro skot (CZ)
RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini (IT)
Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok (SK)
RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE (ES)
Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen (NL)
Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines (BE, LU)
Resflor 300, 16,5 mg/mL Injektionslösung für Rinder (BE)
RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine (RO)
РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Раствор за инъективно приложение при Едри преживни животни (BG)
Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo (SI)
Resflor 300/16,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła (PL)
RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT (HU)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY PRODUKTU LECZNICZEGO

1 ml roztworu zawiera:

Substancje czynne:

Florfenikol	300,0	mg
Fluniksyna (jako fluniksyna z meglumina)	16,5	mg

Substancje pomocnicze:

Glikol propylenowy (E 1520) środek konserwujący, przeciwbakteryjny 150,0 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty płyn, koloru jasnożółtego do słomkowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Bydło:

Leczenie zakażeń układu oddechowego, z towarzyszącymi objawami gorączki, powodowanych przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* oraz *Histophilus somni*.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u dorosłych buhajów przeznaczonych do rozrodu.

Nie stosować u zwierząt ze schorzeniami wątroby lub nerek.

Nie stosować w przypadku istnienia ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego lub w przypadku nieprawidłowej hemostazy.

Nie stosować u zwierząt ze schorzeniami serca.

Nie stosować u zwierząt ze znaną nadwrażliwością na substancje czynne lub na dowolną substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania u każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Produkt powinien być stosowany w oparciu o wyniki testów wrażliwości drobnoustrojów z uwzględnieniem urzędowych wytycznych dotyczących stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Unikać stosowania u zwierząt odwodnionych, hipowolemicznych czy z niedociśnieniem, ponieważ zwiększa się ryzyko działania toksycznego na nerki. Unikać równoczesnego stosowania innych produktów o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym.

Powtarzane, codzienne podawanie produktu było związane z nadżerkami trawieńca u cieląt przed wyksztalceniem przedżołądków. Produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo produktu nie było badane u cieląt w wieku 3 tygodni i młodszych.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowej samoiniekcji.

Umyć ręce po zastosowaniu.

Nie stosować produktu w przypadku znanej nadwrażliwości na glikol propylenowy i glikole polietylenowe.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podskórne podanie leku może powodować powstanie obrzęku w miejscu iniekcji wyczuwalnego przy omacywaniu w 2-3 dni po podaniu. Obrzęk w miejscu podania może utrzymywać się 15-36 dni od podania leku. W większości przypadków obrzękom towarzyszy łagodne do średniego podrażnienie tkanki podskórnej. Zmiany w tkance mięśniowej pod tkanką podskórną stwierdzono jedynie w nielicznych przypadkach. Nie obserwowano żadnych większych zmian w ciągu 56 dni po podaniu, które kwalifikowałyby zwierzę do wycięcia zmienionych tkanek po uboju.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Wpływ florfenikolu stosowanego u zwierząt reprodukcyjnych oraz w czasie ciąży i laktacji nie został określony. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie substancji czynnych o wysokim stopniu wiązania z białkami może prowadzić do konkurencji z fluniksyną o wiązanie z białkami, a w konsekwencji do toksycznego działania. Wcześniejsze stosowanie innych leków przeciwzapalnych może prowadzić do nasilenia lub

wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych – stosowanie tego typu leków należy zakończyć co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia. Przy wyznaczaniu długości okresu pomiędzy podaniem innych leków, a rozpoczęciem terapii należy uwzględniać właściwości farmakokinetyczne podanych wcześniej leków.

Nie stosować równocześnie z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glukokortykoidami. Kortykosteroidy nasilają owrzodzenia przewodu pokarmowego u zwierząt otrzymujących NLPZ.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Pojedyncze podanie podskórne 40 mg/kg florfenikolu oraz 2,2 mg/kg fluniksyny (2 ml produktu/15 kg masy ciała). Objętość dawki podawanej w jednym miejscu nie powinna przekraczać 10 ml.

Wskazane jest rozpoczęcie leczenia we wczesnym stadium choroby i ocena efektu działania 48 godzin po podaniu leku. Składnik przeciwzapalny zawarty w produkcie Resflor – fluniksyna, może maskować słabą odpowiedź przeciw zakażeniu bakteryjnemu przez pierwsze 24 godziny po podaniu. Jeśli objawy ze strony układu oddechowego utrzymują się lub nasilają oraz w przypadku nawrotu choroby należy zmienić leczenie stosując inny antybiotyk i kontynuować do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Podawać tylko na karku zwierzęcia.

Przetrzeć korek przed pobraniem każdej dawki. Stosować suche, sterylne igły i strzykawki.

W celu zapewnienia podania prawidłowej dawki leku i uniknięcia podania zbyt niskiej dawki, należy określić masę ciała zwierzęcia dokładnie, jak to tylko możliwe.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeżeli niezbędne

Badania dotyczące przedawkowania u gatunku docelowego przy prowadzeniu leczenia przez 3 razy dłuższy od zaleconego okres czasu, w grupach przyjmujących dawki 3 i 5 razy przekraczające zalecaną, wykazały obniżenie spożycia paszy. Obniżenie masy ciała obserwowano u zwierząt otrzymujących dawkę 5 razy przekraczającą zalecaną (wtórnie do obniżenia spożycia paszy). W tej samej grupie obserwowano obniżenie ilości spożywanej wody.

Działanie drażniące tkanki zwiększa się wraz ze wzrostem objętości podanego produktu.

Leczenie trzykrotnie przekraczające zalecaną długość terapii było związane z zależnymi od wielkości dawki uszkodzeniami trawieńca o charakterze nadżerek i owrzodzeń.

4.11 Okres (-y) karencji

Tkanki jadalne: 46 dni.

Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować w okresie laktacji oraz w zasuszeniu.

Nie stosować u samic ciężarnych mających produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, amfenikole, produkty złożone,

Kod ACTvet: QJ01BA99

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Florfenikol jest syntetycznym antybiotykiem o szerokim spektrum działania, skutecznym przeciwko większości Gram-dodatnich i Gram-ujemnych bakterii, izolowanych od zwierząt domowych. Działanie florfenikolu polega na hamowaniu bakteryjnej syntezy białka na poziomie rybosomalnym i jest to działanie bakteriostatyczne. Badania laboratoryjne wykazały skuteczność florfenikolu przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym, najczęściej izolowanym w przebiegu chorób układu oddechowego od bydła, które obejmują *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Florfenikol działa bakteriostatycznie, jednakże przeprowadzone badania *in vitro* wykazały również działanie bakteriobójcze przeciw *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* oraz *Histophilus somni*.

Działanie bakteriobójcze florfenikolu określa się, jako czasozależne przeciw trzem docelowym patogenom z możliwym wyjątkiem dla *H. somni*, gdzie obserwowano zależność od stężenia. W okresie badań monitorujących wrażliwość na florfenikol (2000-2003) zebrano 487 izolatów *M. haemolytica*, 522 izolaty *P. multocida* i 25 izolatów *H. somni*. Wyznaczono zakresy wartości MIC pomiędzy <0,12 i 2 µg/ml dla *M. haemolytica* (MIC₉₀ = 1 µg/ml), pomiędzy <0,12 i 2 µg/ml dla *P. multocida* (MIC₉₀ = 0,50 µg/ml) oraz pomiędzy 0,12 i 0,5 µg/ml dla *H. somni*. Stężenia graniczne ustalone dla patogenów układu oddechowego bydła określone przez CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) są następujące:

Patogen	Stężenie florfenikolu w krążku (µg)	Średnica (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

Jedyny znany mechanizm narastania oporności na chloramfenikol o znaczeniu klinicznym ma związek z inaktywacją acetylotransferazy i działaniem pompy efluksowej. Z tych mechanizmów jedynie działanie pompy efluksowej może mieć związek z możliwym powstawaniem oporności na florfenikol i potencjalnie może podlegać wpływowi stosowania florfenikolu u zwierząt. Oporność na florfenikol u kluczowych drobnoustrojów stwierdzana jest rzadko i ma związek z działaniem pompy efluksowej i obecnością genu *floR*.

Fluniksyna z meglumina należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych o działaniu przeciwbólowym oraz przeciwgorączkowym. Fluniksyna z meglumina jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem cyklooksygenaz (COX 1 i COX 2), ważnych enzymów w kaskadzie kwasu arachidonowego odpowiedzialnych za przekształcenie kwasu arachidonowego do cyklicznych enoperoksydaz. Następstwem tego działania jest zahamowanie produkcji eikozanoidów, ważnych mediatorów procesu zapalnego, gorączki, odczuwania bólu oraz zapalenia tkanek. Przez wpływ na kaskadę kwasu arachidonowego fluniksyna hamuje również produkcję tromboksanu – silnego czynnika sprzyjającego zlepianiu płytek krwi oraz obkurczaniu naczyń krwionośnych, uwalnianego w trakcie krzepnięcia krwi. Fluniksyna działa przeciwgorączkowo poprzez zahamowanie syntezy prostaglandyny E2 w podwzgórzu. Chociaż fluniksyna nie wywiera bezpośredniego wpływu na endotoksyny, po ich wytworzeniu, obniża ilość produkowanych prostaglandyn i w ten sposób ogranicza wiele działań kaskady prostaglandyn. Prostaglandyny stanowią część złożonego procesu biorącego udział w rozwoju wstrząsu endotoksycznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym produktu w zalecanej dawce 40 mg/kg, florfenikol utrzymuje efektywny poziom w osoczu bydła (tj. powyżej MIC₉₀ dla najmniej wrażliwego patogenu dróg oddechowych *Mannheimia haemolytica*) przez ponad 39 godzin. Najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie 4,3 µg/ml osiągnięte jest około 5,5 godziny (T_{max}) po podaniu.

Po podaniu podskórnym produktu w zalecanej dawce 2,2 mg/kg fluniksyny, osiąga ona najwyższe stężenie w osoczu wynoszące 2,9 µg/ml po 1,3 godziny. Objętość dystrybucji wynosi około 2 litrów na kg.

Wiązanie florfenikolu z białkami wynosi około 20%, a fluniksyny > 99%.

Stopień eliminacji florfenikolu w moczu wynosi około 68% natomiast w kale około 8%.

Stopień eliminacji fluniksyny w moczu wynosi około 34 % natomiast w kale około 57%.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Skład jakościowy substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E1520)

N-Metylo-2-pirolidon

Kwas cytrynowy, bezwodny

(Makrogol 300)

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Nie zamrażać. Chronić przed mrozem.

6.5 Rodzaj opakowania bezpośredniego i skład materiałów, z których je wykonano

- 100 ml i 250 ml
- Butelki ze szkła typ I
- Korek bromobutyłowy
- Kapsel aluminiowy

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub odpadów pochodzących z tego produktu

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Intervet International B.V.

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1769/07

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

13.08.2007 / 10.06.2011

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO**

ZAKAZ SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.