

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Resflor vet 300 mg/ml /16,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff(er):

Florfenikol	300,0 mg
Fluniksin (som fluniksinmeglumin)	16,5 mg

Hjelpestoff(er):

Propylenglykol (antimikrobielt konserveringsmiddel) E 1520 150,0 mg

Se punkt 6.1 for komplett liste over hjelpestoffer.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, lys gul til strågul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

For storfe:

- Kurativ behandling av luftveisinfeksjoner med feber, forårsaket av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl.

Skal ikke brukes til dyr som lider av lever- og nyresykdommer.

Skal ikke brukes hvis det er risiko for gastrointestinal blødning eller i tilfeller hvor det er tegn på endret hemostase.

Skal ikke brukes til dyr med hjertelidelser.

Skal ikke brukes til dyr som er hypersensitive overfor virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke administreres til dyr yngre enn 6 uker.

4.4 Spesielle advarsler

Ingen.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Produktet bør brukes på grunnlag av sensitivitetstesting og i henhold til offisiell og lokal antibiotikapolitikk.

Unngå bruk til dyr som er dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive ettersom det er en potensiell risiko for økt nyretoksisitet. Samtidig administrasjon av potensielle nyretoksiske legemidler bør unngås.

Særlige forholdsregler for personer som gir veterinærpreparatet til dyr

Utvis forsiktighet for å unngå selvinjeksjon.

Vask hendene etter bruk.

Preparatet skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet overfor propylenglykol og polyetylen glykol.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Subkutan administrering av produktet kan resultere i hevelser på injeksjonsstedet som kan palperes fra 2-3 dager etter injeksjon. Hevelsen på injeksjonsstedet vedvarte 15-36 dager etter injeksjon. Vanligvis er dette assosiert med minimal til mild irritasjon av underhuden. Kun i få tilfeller var den underliggende muskelen affisert. 56 dager etter dosering så man ingen lesjoner som ville medføre lokalkassasjon ved slakting.

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Effekten av florfenikol på reproduksjon, drektighet og laktasjon hos storfe er ikke kartlagt. Brukes kun i henhold til nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

4.8 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Samtidig bruk av andre aktive substanser som har sterk proteinbinding kan konkurrere med fluniksin om bindingen og dermed føre til toksiske effekter. Tidligere behandling med andre antiinflammatoriske substanser kan resultere i ytterligere eller forsterkede bivirkninger. En behandlingsfri periode på minst 24 timer før behandlingsstart er derfor nødvendig før behandlingen iverksettes. Den behandlingsfrie perioden må ta hensyn til farmakokinetiske egenskaper ved det tidligere brukte preparatet.

Preparatet skal ikke brukes sammen med andre NSAIDs eller glukokortikosteroider. Sår i gastrointestinaltrakten kan forverres av kortikosteroider hos dyr som har fått NSAIDs.

4.9 Dosering og tilførselsvei

40 mg/kg florfenikol og 2,2 mg/kg fluniksin (2 ml/15 kg kroppsvekt) gis subkutan som en engangsbehandling. For å sikre korrekt dosering og unngå underdosering skal kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig. Dosevolumet per injeksjonssted bør ikke overstige 10 ml.

Det anbefales å behandle tidlig i sykdomsfasen og evaluere responsen på behandlingen 48 timer etter injeksjonen. I de første 24 timene etter injeksjonen vil en dårlig bakteriell respons på florfenikol kunne maskeres av fluniksin, den antiinflammatoriske komponenten i preparatet. Dersom de kliniske tegn til respirasjonslidelse vedvarer eller øker, eller ved tilbakefall, bør behandlingen endres ved å bruke et annet antibiotikum til de kliniske symptomene er borte.

Injeksjonen skal kun gis i halsen.

Tørk av korken før dosen trekkes opp. Bruk tørre, sterile kanyler og sprøyter.

For å sikre korrekt dosering og unngå underdosering skal kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Overdosestudier hos storfe med 3 ganger så lang behandlingsvarighet viste redusert appetitt i gruppene som fikk 3 og 5 ganger anbefalt dosering. Redusert kroppsvekt ble observert i 5 ganger overdosegruppen (som følge av redusert appetitt). Redusert væskeinntak ble observert i 5 ganger overdosegruppen. Vevsirritasjon øker med injeksjonsvolumet.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Slakt: 46 dager.

Melk: Ikke tillatt brukt til diegivende dyr som produserer melk til human konsum. Skal ikke brukes til melkekyr i laktasjonsperioden eller sintiden. Skal ikke brukes i de 2 siste månedene før kalving hos dyr som senere skal levere konsummelk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, amfenikoler, kombinasjoner, ATCvet-kode: QJ01BA99.

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Florfenikol er et syntetisk bredspektret antibiotikum som er effektivt mot Gram-positive og Gram-negative bakterier isolert fra husdyr. Florfenikol er bakteriostatisk og virker ved å hemme den bakterielle proteinsyntesen på ribosomnivå. Laboratorietester har vist at florfenikol er aktiv mot de mest vanlige isolerte bakterielle patogener som er involvert ved infeksjoner i luftveiene hos storfe, inkludert; *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*.

Florfenikol er ansett å være bakteriostatisk, men *in vitro* studier av florfenikol viser baktericid effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*.

Florfenikols baktericide effekt mot de tre målpatogenene er karakterisert som i det vesentlige tidsavhengig, med mulig unntak av *H. somni* hvor man har sett konsentrasjonsavhengighet. I løpet av et overvåkingsprogram for å monitorere florfenikolfølsomhet (2000-2003) ble i alt 487 *M. haemolytica*, 522 *P. multocida* og 25 *H. somni* isolater samlet. MIC-verdiene varierte fra <0,12 og 2 µg/ml for *M. haemolytica* (MIC₉₀ = 1 µg/ml), mellom <0,12 og 2 µg/ml for *P. multocida* (MIC₉₀ = 0,50 µg/ml) og mellom 0,12 og 0,5 µg/ml for *H. somni*. Skjæringspunktet for bovine respiratoriske patogener har blitt etablert av CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) som følger.

Patogen	Florfenikol tab konsentrasjon (µg)	Diameter (mm)			MIC (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>M. haemolytica</i>							
<i>P. multocida</i>	30	≥19	15-18	≤14	≤2	4	≥8
<i>H. somni</i>							

De eneste mekanismene for kloramfenikolresistens som er kjent for å ha klinisk relevans er CAT-mediert inaktivering og efflukspumperesistens. Av disse vil bare noe av effluksmediertresistens også gi resistens mot florfenikol og således kunne ha potensiale til å bli påvirket av florfenikolbruken hos dyr. Resistens mot florfenikol hos målpatogenene har bare blitt rapportert i sjeldne tilfeller og var assosiert med efflukspumpe og tilstedeværelse av *floR* genen.

Fluniksinmeoglumin er et ikke-steroid antiinflammatorisk stoff med analgetisk og antipyretisk effekt. Fluniksinmeoglumin er en reversibel ikke-selektiv hemmer av cyklooksygenase (både COX-1 og COX-2), et viktig enzym i arakidonsyrekaskaden som er ansvarlig for å omdanne arakidonsyre til sykliske endoperoksider. Følgen er at syntesen av eikosanoider, viktige mediatorer i inflammasjonsprosessen involvert i sentralpyrese, oppfattelsen av smerte og vevsinflammasjon blir hemmet. Gjennom sin virkning på arakidonsyrekaskaden hemmer fluniksin også produksjonen av tromboksan, et potent aggregerende- og vasokontraherende stoff som blir frigjort ved blodkoagulering. Fluniksin utøver sin antipyretiske effekt ved å hemme prostaglandin E2-syntesen i hypothalamus. Selv om Fluniksin ikke har direkte effekt på endotoksiner etter at de er produsert, reduserer det prostaglandinproduksjonen og derfor reduseres mange effekter av prostaglandinkaskaden. Prostaglandiner er del av den komplekse prosessen involvert i utviklingen av endotoksisk sjokk.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Administrasjon av produktet subkutan med anbefalt dosering på 40 mg/kg florfenikol opprettholdt effektivt plasmanivået hos storfe (dvs. over MIC₉₀ av det minst sensitive respirasjonspatogenet, *Mannheimia haemolytica*) i mer enn 39 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på ca 4,3 µg/ml var oppnådd omtrent 5,5 timer (T_{max}) etter dosering.

For fluniksin ble maksimal plasmakonsentrasjon på 2,9 µg/ml nådd 1,3 timer etter administrering av produktet ved subkutan injeksjon av anbefalt dose på 2,2 mg/kg. Distribusjonsvolumet var omtrent 2 liter per kg.

Proteinbindingen av florfenikol er omtrent 20 % og for fluniksin >99 %. Florfenikolrester skilles ut med ca 68 % i urin og ca 8 % i faeces. Utskillelsesgraden av fluniksinerester i urin er ca 34 % og ca 57 % i faeces.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Propylenglykol
N-metyl-2-pyrrolidon
Sitronsyre, vannfri
Polyetylen glykol 300 (Macrogol 300)

6.2 Uforlikeligheter

Skal ikke blandes med andre veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 2 år.
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses. Beskyttes mot frost.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

- 100 ml og 250 ml
- Hetteglass type I

- Bromobutylpropp
- Aluminiumshette

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for deponering av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal avhendes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Intervet International B.V.
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

07-4761

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

24.08.2007/06.01.2011

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2011