

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoffer:

Fluniksin 16,5 mg tilsvarende 27,4 mg som fluniksinmeglumin

Florfenikol 300,0 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet
N-metyl-2-pyrrolidon	250,0 mg
Propylenglykol (antimikrobielt konserveringsmiddel) E 1520	150,0 mg
Sitronsyre, vannfri	
Polyetylen glykol 300 (Makrogol 300)	

Klar, lys gul til strågul væske.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

Behandling av luftveisinfeksjoner med feber, forårsaket av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* og *Histophilus somni*.

3.3 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 ved overfølsomhet overfor virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Preparatet skal brukes på grunnlag av sensitivitetstesting av bakterier isolert fra dyret. Dersom dette ikke er mulig, skal behandlingen baseres på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk informasjon om sensitiviteten hos målbakterien(e). Det skal tas hensyn til offisielle og lokale antimikrobielle retningslinjer når preparatet brukes.

Bruk av preparatet som avviker fra instruksene i denne SPC kan føre til økt forekomst av bakterieresistens mot florfenikol.

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.

Erosjoner i løpemagen har vært knyttet til gjentatt daglig dosering til kalver som ennå ikke har utviklet drøvtyggerfunksjonen. Preparatet skal brukes med forsiktighet hos denne aldersgruppen.

Sikkerheten til preparatet er ikke undersøkt på kalver som er 3 uker eller yngre.

Flunixin er toksisk for åtsel fugler. Skal ikke administreres hvis det er risiko for at dyret kommer inn i matkjeden til ville dyr. Ved død eller avlivning av behandlede dyr må det sikres at disse ikke er tilgjengelige for ville dyr.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Utvis forsiktighet for å unngå selvinjeksjon.

Personer med kjent overfølsomhet overfor propylenglykol og polyetylen glykol skal unngå kontakt med preparatet.

Vask hendene etter bruk.

Laboratoriestudier med hjelpestoffet N-metyl-pyrrolidon hos kaniner og rotter har vist evidens for føtotoksisk effekt. Fertile kvinner, gravide kvinner og kvinner som mistenkes å være gravide skal utvise stor forsiktighet ved bruk av preparatet, for å unngå utilsiktet selvinjeksjon.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Storfe:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Hevelse på injeksjonsstedet ¹
Svært sjeldne (< 1 dyr / 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter):	Anafylaktisk type reaksjon ²

¹ Kan palperes 2-3 dager etter injeksjon. Hevelsen på injeksjonsstedet kan vedvare i 15-36 dager etter injeksjon. Vanligvis er dette assosiert med minimal til mild irritasjon av underhuden. Kun i få tilfeller ble den underliggende muskelen affisert. 56 dager etter dosering så man ingen synlige lesjoner som ville medføre lokalkassasjon ved slakting.

² Disse reaksjonene kan være dødelige.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se også pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet, laktasjon eller hos dyr brukt i avl er ikke klarlagt. Laboratoriestudier med N-metyl-pyrrolidon hos kaniner og rotter har vist evidens for føtotoksisk effekt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av andre virkestoffer som har sterk proteinbinding kan konkurrere med fluniksin om bindingen og dermed føre til toksiske effekter. Tidligere behandling med andre antiinflammatoriske midler 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 NSAID eller glukokortikosteroider. Sår i mage-tarmkanalen kan forverres av kortikosteroider hos dyr som har fått NSAID.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Subkutan bruk.

40 mg/kg florfenikol og 2,2 mg/kg fluniksin (2 ml/15 kg kroppsvekt) gis ved én enkelt injeksjon. 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 symptomene på 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 halsregionen.

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

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

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

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 gruppen som fikk 5 ganger overdose (som følge av redusert appetitt). Redusert væskeinntak ble observert i gruppen som fikk 5 ganger overdose. Vevsirritasjon øker med injeksjonsvolumet. Ved behandling med 3 ganger så lang behandlingsvarighet som anbefalt ble det sett doserelaterte erosive og ulcerøse lesjoner i løpemagen.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Slakt: 46 dager.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum. Drektige dyr som skal produsere melk til konsum, skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode: QJ01BA99.

4.2 Farmakodynamikk

Florfenikol er et syntetisk bredspektrert 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 *Mycoplasma bovis*, *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*. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) har etablert følgende brytningspunkter (breakpoints) for bovine respiratoriske patogener:

Patogen	Florfenikol tab konsentrasjon (µg)	Diameter (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

Det er ikke etablert noen brytningsspunkter for *Mycoplasma bovis* og CLSI har heller ikke standardisert dyrkningsteknikker. Til tross for en reduksjon i *Mycoplasma bovis* patogenbelastning, er det ikke sikkert at *Mycoplasma bovis* blir fullstendig eliminert fra lungene etter behandling med dette veterinærpreparatet.

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.

Flunixinmeglumin er et ikke-steroid antiinflammatorisk stoff med analgetisk og antipyretisk effekt. Flunixinmeglumin 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 flunixin også produksjonen av tromboksan, et potent aggregerende- og vasokontraherende stoff som blir frigjort ved blodkoagulering. Flunixin utøver sin antipyretiske effekt ved å hemme prostaglandin E₂-syntesen i hypothalamus. Selv om flunixin 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.

4.3 Farmakokinetikk

Administrasjon av preparatet subkutan ved anbefalt dosering på 40 mg/kg florfenikol opprettholdt effektivt plasmanivået hos storfe over en MIC₉₀ på 1 µg/ml i ca. 50 timer og over en MIC₉₀ på 2 µg/ml i ca. 36 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på ca. 9,9 µg/ml var oppnådd omtrent 8 timer (T_{max}) etter dosering.

For flunixin ble maksimal plasmakonsentrasjon på 2,8 µg/ml nådd 1 time etter administrering av preparatet ved subkutan injeksjon av anbefalt dose på 2,2 mg/kg.

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

Miljøegenskaper

Flunixin er toksisk for åtselugler, men forventet lav eksponering fører til lav risiko.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

5.2 Holdbarhet

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

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses. Beskyttes mot frost.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Type 1 glass hetteglass lukket med bromobutylpropp og aluminiumsforsegling.

Pappeske som inneholder 100 ml hetteglass
Pappeske som inneholder 250 ml hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Intervet International B. V.

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

07-4761

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

24/08/2007

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

02.11.2023

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase.