

# RESFLOR 300, 16,5 mg/ml solution injectable pour bovins

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Resflor 300, 16,5 mg/ml solution injectable pour bovins

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par ml :

**Substances actives :**

Florfenicol 300 mg

Flunixin 16,5 mg équivalent à 27,4 mg flunixin méglumine

**Excipients :**

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
N-méthyl-2-pyrrolidone	250,0 mg
Propylène glycol (conservateur antimicrobien) E1520	150,0 mg
Acide citrique, anhydre	
Macrogol 300	

Liquide limpide, jaune clair à couleur paille.

### 3. INFORMATIONS CLINIQUES

### 3.1 Espèces cibles

Bovins

### 3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Traitement des infections de l'appareil respiratoire dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* et *Histophilus somni*, associées à de la fièvre.

### 3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les taureaux adultes destinés à la reproduction.

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'affections hépatiques et rénales.

Ne pas utiliser s'il existe un risque d'hémorragies gastro-intestinales ou lorsqu'il y a une évidence de perturbation de la coagulation sanguine.

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'affections cardiaques.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

### 3.4 Mises en gardes particulières

Aucune.

### 3.5 Précautions particulières d'emploi

#### Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur des tests de sensibilité des bactéries isolées chez l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être fondé sur l'information épidémiologique locale (niveau de l'exploitation/régional) concernant la sensibilité des bactéries cibles. Les politiques officielles et locales pour l'emploi des antimicrobiens doivent être prises en compte lorsque le médicament vétérinaire est utilisé. Une utilisation du médicament vétérinaire s'écartant des instructions du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes au florfenicol. Eviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, hypovolémiques ou en hypotension car il existe un risque potentiel de toxicité rénale accrue. L'administration concomitante de substances potentiellement néphrotoxiques doit être évitée. La répétition de la dose journalière a été associée à des lésions au niveau de la caillette chez des veaux pré-ruminants. Il s'agit d'utiliser le médicament vétérinaire avec prudence dans cette classe d'âge. La sécurité du médicament vétérinaire n'a pas été testée chez des veaux âgés de 3 semaines ou moins.

La flunixin est toxique pour les oiseaux charognards. Ne pas administrer ce produit aux animaux qui peuvent entrer dans la chaîne alimentaire de la faune sauvage. En cas de mort ou de sacrifice d'animaux traités, il faut s'assurer qu'ils ne soient pas rendus disponibles à la faune sauvage.

#### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux :

Le médicament vétérinaire doit être administré avec précaution pour éviter une auto-injection accidentelle. Les personnes présentant une hypersensibilité connue au propylène glycol et des polyéthylène glycols doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Se laver les mains après utilisation. Des études en laboratoire chez le lapin et le rat avec l'excipient N-méthyl pyrrolidone ont mis en évidence des effets fœtotoxiques. Les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes ou les femmes suspectées d'être enceintes doivent utiliser le médicament vétérinaire avec une grande prudence afin d'éviter une auto-injection accidentelle.

#### Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

### 3.6 Effets indésirables

Bovins :

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) :	Tumefaction au point d'injection <sup>1</sup>
Très rare (<1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés) :	Réactions anaphylactiques <sup>2</sup>

<sup>1</sup> peut être palpable 2-3 jours après l'injection. Ces réactions peuvent persister 15-36 jours après l'injection. En gros, ceci est associé à une irritation sous-cutanée minime ou légère. L'extension dans les muscles sous-jacents n'a été notée que dans quelques cas. 56 jours après l'injection, aucune grande lésion qui aurait nécessité un parage à l'abattage, n'a été observée.

<sup>2</sup> ces réactions pourraient être fatales.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

### 3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

La sécurité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les bovins en gestation, en lactation ou chez les animaux destinés à la reproduction. Des études en laboratoire chez le lapin et le rat avec l'excipient N-méthyl pyrrolidone ont mis en évidence des effets fœtotoxiques. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

### 3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante d'autres substances actives ayant un degré élevé de liaison aux protéines pourrait concurrencer la flunixin pour la liaison et donc entraîner des effets toxiques. Des effets secondaires additionnels ou augmentés peuvent survenir après un traitement antérieur avec d'autres substances anti-inflammatoires. Par conséquent, une période sans traitement avec ce type de médicament doit être observée pendant au moins 24 heures avant de commencer le traitement. La période sans traitement doit cependant prendre en considération les propriétés pharmacocinétiques des médicaments utilisés précédemment. Le médicament vétérinaire ne doit pas être administrée en conjonction avec d'autres AINS ou des glucocorticoïdes. Les ulcérations du tractus gastro-intestinal peuvent être exacerbées par les corticoïdes chez les animaux recevant des AINS.

### 3.9 Voies d'administration et posologie

Voie sous-cutanée.

40 mg de florfenicol par kg et 2,2 mg de flunixin par kg (2 ml/15 kg de poids vif) en une seule administration. Le volume à administrer ne doit pas excéder 10 ml par site d'injection.

Il est recommandé de traiter les animaux aux stades précoces de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures après injection. Le composant anti-inflammatoire du médicament vétérinaire, flunixin, peut masquer une faible réponse bactériologique sur le florfenicol durant les premières 24 heures après traitement. Si les signes cliniques de la maladie respiratoire persistent ou s'aggravent ou en cas de rechute, le traitement doit être modifié, en utilisant un autre antibiotique, et poursuivi jusqu'à disparition des signes cliniques.

L'injection ne doit être réalisée que dans le cou de l'animal.

Essayer le bouchon avant prélèvement de chaque dose. Utiliser une seringue et une aiguille stériles et sèches.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible.

### 3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Les études réalisées à 3 fois la durée recommandée chez les bovins ont montré une diminution de la consommation alimentaire dans les groupes recevant 3 et 5 fois la dose thérapeutique. Une diminution du poids vif (secondairement à la diminution de la consommation alimentaire) et de consommation hydrique a été observée dans le groupe recevant 5 fois la dose. L'irritation des tissus augmente avec le volume d'injection. Un traitement pendant trois fois la durée recommandée a été associé aux lésions érosives et ulcéraives liées à la dose au niveau de la caillette.

### 3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

### 3.12 Temps d'attente

Viande et abats : 46 jours.

Lait : Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine. Ne pas utiliser chez les animaux gravides producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la date prévue de parturition.

## 4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet : QJ01BA99

## 4.2 Propriétés pharmacodynamiques

Le florfénicol est un antibiotique synthétique de large spectre, actif contre la plupart des bactéries Gram positives et Gram négatives isolées des animaux domestiques. Le florfénicol agit par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes au niveau du ribosome et a une activité bactériostatique. Des tests en laboratoire ont montré que le florfénicol est actif contre les bactéries pathogènes les plus communément impliquées dans les maladies respiratoires des bovins incluant *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*.

Le florfénicol est considéré comme un agent bactériostatique, mais une activité bactéricide a été démontrée *in vitro* contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*.

L'effet bactéricide du florfénicol a été établi essentiellement temps-dépendant pour les trois agents pathogènes cibles, avec un effet potentiellement concentration-dépendant pour *H. somni*.

Durant le programme de surveillance 2000-2003 concernant la sensibilité en relation avec florfénicol, un total de 487 souches de *M. haemolytica*, 522 souches de *P. multocida* et 25 souches de *H. somni* furent isolées. Les valeurs de CMI variaient entre < 0,12 à 2 µg/ml pour *M. haemolytica* (MIC<sub>90</sub> = 1 µg/ml), entre < 0,12 et 2 µg/ml pour *P. multocida* (MIC<sub>90</sub> = 0,50 µg/ml) et entre 0,12 et 0,5 µg/ml pour *H. somni*.

Les break-points, définis par l'Institut CLSI pour les pathogènes respiratoires des bovins, sont les suivants :

Pathogène	Concentration du disque en florfénicol (µg)	Diamètre (mm)			CMI (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

Il n'y a pas de points d'arrêt établis pour *Mycoplasma bovis*, ni de techniques de culture qui ont été standardisées par CLSI. Malgré une réduction dans la pression pathogène *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma bovis* ne peut pas être complètement éliminé par les poumons après le traitement avec le médicament vétérinaire.

Les seuls mécanismes de résistance au chloramphénicol, connus pour avoir des effets cliniques significatifs, sont l'inactivation enzymatique (CAT) et la résistance liée à la pompe d'efflux.

De ces mécanismes, seulement quelques de la résistance liée à la pompe d'efflux sont susceptibles d'induire également une résistance au florfénicol et donc sont potentiellement affectés par l'usage du florfénicol chez les animaux. Une résistance au florfénicol chez les pathogènes cibles a été uniquement observée en de rares occasions et cette résistance était liée à la pompe d'efflux et à la présence du gène *floR*.

La flunixinine méglumine est un anti-inflammatoire non stéroïdien possédant une activité analgésique et antipyrétique.

La flunixinine méglumine agit en tant qu'inhibiteur réversible et non sélectif de la cyclo-oxygénase (à la fois les formes COX 1 et COX 2) qui est une enzyme importante de la voie métabolique responsable de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques. En conséquence, la synthèse des eicosanoïdes, importants médiateurs du processus inflammatoire impliqués dans la pyrexie centrale, la perception de la douleur et l'inflammation des tissus, est inhibée. Par son effet sur la cascade de l'acide arachidonique, la flunixinine inhibe aussi la production de thromboxanes, un puissant pro-aggrégateur plaquettaire et vasoconstricteur qui est libéré durant la coagulation du sang.

La flunixinine exerce son effet antipyrétique en inhibant la synthèse de la prostaglandine E2 dans l'hypothalamus.

Bien que la flunixinine n'ait pas d'effet direct sur les endotoxines après leur production, elle réduit la production de prostaglandines et donc réduit les nombreux effets de la cascade des prostaglandines. Les prostaglandines font partie des processus complexes impliquées dans le développement du choc endotoxique.

### 4.3 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration du médicament vétérinaire par voie sous-cutanée à la dose recommandée de 40 mg de florfenicol par kg maintient des concentrations plasmatiques efficaces chez les bovins supérieures aux  $C_{MI_{90}}$  de 1 µg/ml pour 50 heures environ et supérieures aux  $MIC_{90}$  de 2 µg/ml pour 36 heures environ. La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) d'environ 9,9 µg/ml apparaît 8 heures ( $T_{max}$ ) après administration.

Après administration du médicament vétérinaire par voie sous-cutanée à la dose recommandée de 2,2 mg de flunixin par kg, les concentrations plasmatiques maximales sont de l'ordre de 2,8 µg/ml et atteintes après 1 heure.

Le degré de liaison aux protéines est de 20 % pour le florfenicol et plus de 99 % pour la flunixin. Le degré d'élimination des résidus de florfenicol est d'approximativement 68 % dans l'urine et environ 8 % dans les fèces. Le degré d'élimination des résidus de flunixin est d'approximativement 34 % dans l'urine et environ 57 % dans les fèces.

#### Propriétés environnementales

La flunixin est toxique pour les charognards aviaires, bien qu'une faible exposition prévue entraîne un faible risque.

## 5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

### 5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.  
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

### 5.3 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.  
Ne pas congeler.  
À conserver à l'abri du gel.

### 5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons en verre de type I fermés par des bouchons en bromobutyle et des capsules en aluminium.

Boîte en carton contenant un flacon de 100 ml  
Boîte en carton contenant un flacon de 250 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

## 6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Intervet International B.V.

## 7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V300991

## 8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 20/08/2007

## 9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

04/09/2023

## 10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).