RESFLOR 300, 16,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Resflor 300, 16,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzame bestanddelen:
Florfenicol 300 mg
Flunixine 16,5 mg overeenkomend met 27,4 mg flunixine meglumine

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	**Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel**
N-methyl-2-pyrrolidone	250,0 mg
Propyleenglycol (antimicrobieel conserveermiddel) E 1520	150,0 mg
Citroenzuur, anhydraat	
Macrogol 300	

Heldere, lichtgele tot strokleurige vloeistof.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Rund

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Mycoplasma bovis* en *Histophilus somni,* die gepaard gaan met koorts.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij volwassen stieren die voor de fokkerij bestemd zijn.
Niet gebruiken bij dieren die lijden aan lever- en nieraandoeningen.
Niet gebruiken als er een risico bestaat op gastro-intestinale bloeding of in geval van een bloedstollingsstoornis.
Niet gebruiken bij dieren die lijden aan hartaandoeningen.
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de betreffende bacteriën op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.
Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC, kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen florfenicol verhogen.
Vermijd het gebruik bij dieren in geval van dehydratatie, hypovolemie of hypotensie, omdat er een potentieel risico is op een verhoogde niertoxiciteit.
Gelijktijdige toediening van mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen dient te worden vermeden.
Herhaalde dagelijkse toediening wordt in verband gebracht met slijmvlieserosie in de lebmaag van een nog niet-herkauwend kalf. Het diergeneesmiddel moet in deze leeftijdsgroep met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.
De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet onderzocht bij kalveren van 3 weken of jonger.

Flunixine is giftig voor aas etende roofvogels. Niet toedienen aan dieren die in de voedselketen van wilde fauna terecht kunnen komen. Zorg er in het geval van sterfte of euthanasie van behandelde dieren voor dat deze niet bij de wilde fauna terechtkomen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden.
Personen met een bekende overgevoeligheid voor propyleenglycol en polyethyleen glycolen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.
Na gebruik handen wassen.
Laboratoriumstudies bij konijnen en ratten met de hulpstof N-methylpyrrolidon hebben foetotoxische effecten aangetoond. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zwangere vrouwen of vrouwen waarvan wordt vermoed dat ze zwanger zijn, dienen het diergeneesmiddel met grote voorzichtigheid te gebruiken om accidentele zelfinjectie te voorkomen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Zwelling op de injectieplaats[1]
Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Anafylactische reacties[2]

[1] wordt 2-3 dagen na de subcutane injectie voelbaar. De duur van de zwellingen op de injectieplaats bedraagt 15 tot 36 dagen na injectie. Dit gaat over het algemeen gepaard met een minimale tot milde irritatie van de subcutis. Uitbreiding naar de onderliggende spieren werd slechts in enkele gevallen waargenomen.
56 dagen na de injectie werden geen ernstige laesies meer waargenomen die bij de slacht zouden moeten worden weggesneden.
[2] deze reacties kunnen fataal zijn.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij runderen tijdens dracht of lactatie of bij dieren bestemd voor de fokkerij.
Laboratoriumstudies bij konijnen en ratten met de hulpstof N-methylpyrrolidon hebben foetotoxische effecten aangetoond.
Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van andere werkzame bestanddelen met een hoge mate van eiwitbinding kan competitie veroorzaken met flunixine voor bindingsplaatsen en zodoende leiden tot toxische effecten. Voorafgaande behandelingen met andere anti-inflammatoire stoffen kunnen resulteren in bijkomende of toenemende bijwerkingen; daarom dient een behandelingsvrije periode met dergelijke middelen in acht te worden genomen gedurende ten minste 24 uur vóór de start van de behandeling. De behandelingsvrije periode dient echter wel rekening te houden met de farmacokinetische eigenschappen van de voorheen gebruikte diergeneesmiddelen.
Het diergeneesmiddel dient niet in combinatie met andere NSAIDs of glucocorticosteroïden te worden toegediend. Gastro-intestinale ulceratie kan verergeren door het gebruik van corticosteroïden bij dieren die NSAIDs toegediend krijgen.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Subcutaan gebruik.
40 mg/kg florfenicol en 2,2 mg/kg flunixine (2 ml/15 kg lichaamsgewicht), toegediend via een enkelvoudige injectie.
Het volume mag niet meer dan 10 ml per injectieplaats bedragen.

Het wordt aanbevolen dieren te behandelen in het vroege stadium van de ziekte en de respons op de behandeling te evalueren binnen 48 uur na injectie.
Het ontstekingsremmende bestanddeel van het diergeneesmiddel, flunixine, kan een slechte bacteriologische respons op florfenicol maskeren in de eerste 24 uur na injectie.
Als de klinische verschijnselen van de ademhalingsziekte aanhouden of toenemen, of als een terugval optreedt, dient de behandeling gewijzigd te worden door het gebruik van een ander antibioticum en voortgezet te worden tot de klinische verschijnselen verdwenen zijn.

De injectie dient uitsluitend in de nek van het dier te worden toegediend.

De capsule eerst ontsmetten voor aanprikken. Gebruik een droge, steriele naald en spuit.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

Overdoseringsstudies bij doeldieren met een 3-voudige behandelingsduur toonden een verminderde voedselopname aan bij groepen welke 3 en 5 maal de aanbevolen dosering kregen toegediend.
Een vermindering in lichaamsgewicht (secundair aan de verminderde voedselopname) en wateropname werd waargenomen bij de 5 maal overgedoseerde groep.
Weefselirritatie neemt toe met het injectievolume.
Behandeling met een 3-voudige behandelingsduur wordt geassocieerd met dosisafhankelijke erosieve en zweervormende lebmaaglaesies.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachttijd(en)

Vlees en slachtafval: 46 dagen.
Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren. Niet gebruiken bij drachtige dieren bestemd voor de productie van melk voor humane consumptie binnen 2 maanden voor de verwachte partus.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 **ATCvet-code:** QJ01BA99

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Florfenicol is een synthetisch breedspectrum antibioticum dat werkzaam is tegen de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën die geïsoleerd worden uit huisdieren. Florfenicol remt de eiwitsynthese op ribosomaal niveau en is bacteriostatisch. Laboratoriumonderzoek heeft aangetoond dat florfenicol werkzaam is tegen de meest voorkomende bacteriële pathogenen die bij luchtwegaandoeningen bij runderen worden geïsoleerd, inclusief *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni.*

Florfenicol wordt beschouwd als een bacteriostatisch agens, maar *in vitro* studies met florfenicol tonen een bactericide werking aan tegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*.

De bactericide werking van florfenicol tegen deze drie pathogenen was voornamelijk als tijdsafhankelijk gekarakteriseerd, met een mogelijke uitzondering van *H. somni* waar een concentratieafhankelijkheid waargenomen was.

Gedurende een florfenicol gevoeligheidsprogramma (2000-2003) zijn in totaal 487 *M. haemolytica, 522 P. multocida* en *25 H. somni* isolaten verzameld.
De MIC-waarden varieerden tussen < 0,12 en 2 µg/ml voor *M. haemolytica* (MIC_{90} = 1 µg/ml), tussen < 0,12 en 2 µg/ml voor *P. multocida* (MIC_{90} = 0,50 µg/ml) en tussen 0,12 en 0,5 µg/ml voor *H. somni*.
Breekpunten voor luchtwegpathogenen bij runderen zijn als volgt vastgesteld door het CLSI
(Clinical and Laboratory Standard Institute):

Pathogeen	Florfenicol Disk Concentratie (µg)	Diameter (mm)			MIC (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
M. haemolytica *P. multocida* *H. somni*	30	≥ 19	15-18	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8

Er zijn geen breekpunten en gestandaardiseerde kweektechnieken vastgesteld voor *Mycoplasma bovis* door CLSI. Ondanks een vermindering van de pathogeenbelasting van *Mycoplasma bovis* is het mogelijk dat *Mycoplasma bovis* niet volledig geëlimineerd wordt uit de longen na behandeling met het diergeneesmiddel.

De enige resistentiemechanismen tegen chlooramfenicol, waarvan bekend is dat zij belangrijke klinische relevantie hebben, zijn CAT-gemedieerde inactivering en efflux-pomp gemedieerde resistentie. Slechts enkele van de efflux gemedieerde resistentiemechanismen zouden ook resistentie tegen florfenicol geven en dus mogelijk beïnvloed kunnen worden door florfenicol gebruik bij dieren.
Resistentie tegen florfenicol in doelpathogenen is slechts gemeld in zeldzame gevallen en was geassocieerd met de efflux-pomp en de aanwezigheid van het *flo*R gen.

Flunixine meglumine is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met een analgetische en antipyretische werking. Flunixine meglumine werkt als een reversibele, niet-selectieve remmer van cyclo-oxygenase (zowel COX-1 als COX-2), een belangrijk enzym in de arachidonzuurreactieketen, dat verantwoordelijk is voor de omzetting van arachidonzuur in cyclische endoperoxiden. Daardoor wordt de synthese van eicosanoïden, belangrijke mediatoren van het ontstekingsproces bij centrale pyresie, pijnperceptie en weefselontsteking, geremd. Door zijn effect op de arachidonzuurreactieketen remt flunixine ook de productie van thromboxaan, een krachtige bloedplaatjes pro-aggregator en vasoconstrictor die vrijkomt bij bloedstolling. Flunixine oefent zijn antipyretische werking uit door de prostaglandine E2-synthese in de hypothalamus te remmen.

Hoewel flunixine geen directe effecten heeft op endotoxines nadat deze zijn geproduceerd, vermindert het de aanmaak van prostaglandines en vermindert het daardoor de vele effecten van de prostaglandine reactieketen. Prostaglandines zijn een deel van complexe processen betrokken bij de ontwikkeling van endotoxische shocks.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Subcutane toediening van het diergeneesmiddel in de adviesdosering van florfenicol 40 mg/kg handhaaft effectieve plasmaspiegels in runderen boven een MIC_{90} van 1 µg/ml gedurende ongeveer 50 uur en boven een MIC_{90} van 2 µg/ml gedurende ongeveer 36 uur. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van ongeveer 9,9 µg/ml werd ongeveer 8 uur (T_{max}) na toedienen bereikt.

Na subcutane toediening van het diergeneesmiddel in de adviesdosering van flunixine 2,2 mg/kg werden maximale plasmaconcentraties van 2,8 µg/ml na 1 uur bereikt.

De binding van florfenicol aan eiwitten is ongeveer 20% en voor flunixine > 99%. De eliminatiegraad van florfenicolresiduen via de urine is ongeveer 68% en via de feces ongeveer 8%. De eliminatiegraad van flunixineresiduen via de urine is ongeveer 34% en via de feces ongeveer 57%.

Milieukenmerken

Flunixine is giftig voor aas etende roofvogels, hoewel een verwachte lage blootstelling tot een laag risico leidt.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.
Beschermen tegen bevriezing.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Glazen flacon (type I) afgesloten met een broombutylstop en een aluminium felscapsule.

Kartonnen doos met een flacon van 100 ml
Kartonnen doos met een flacon van 250 ml

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Intervet International B.V.

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V300991

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 20/08/2007

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

04/09/2023

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).