

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Resflor vet. injektioneste, liuos naudoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 ml sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Florfenikoli	300,0 mg
Fluniksiini (fluniksiinimeglumiinina)	16,5 mg

Apuaineet

Propyleeniglykoli (antimikrobinen säilytysaine) E1520	150 mg
--	--------

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas liuos, vaaleankeltaisesta oljenväriseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji

Nauta

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Kuumeisten hengitystieinfektioiden hoitoon, kun taudin aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* ja *Histophilus somni*.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää aikuisille siitoseläimiksi tarkoitetuille sonneille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on maksa- ja munuaissairauksia.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa on vaara mahasuolikanavan verenvuodolle tai eläimille, joilla on verenvuototaipumus.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on sydänsairauksia.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Valmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittämiseen. Jos tämä ei ole mahdollista, tulee käytön perustua paikalliseen (alueelliseen, tilakohtaiseen) tietoon kohdebakteerin herkkyudesta. Viralliset ja paikalliset mikrobilääkkeiden käyttöä koskevat suositukset on otettava huomioon valmistetta käytettäessä.

Valmisteyhteenvedon vastainen käyttö voi lisätä florfenikolille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä. Vältä lääkkeen käyttämistä eläimille, jotka kärsivät kuivumisesta, hypovolemiaa tai liian alhaisesta verenpaineesta, sillä munuaistoksisuuden vaara voi tällöin suurentua. Vältä lääkkeen antamista samanaikaisesti muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkeaineiden kanssa.

Toistuvassa päivittäisessä käytössä juottovasikoilla on todettu juoksumahan syöpymiä. Valmistetta tulee käyttää varoen tämän ikäisillä vasikoilla.

Valmisteen turvallisuutta ei ole tutkittu 3 viikon ikäisillä tai sitä nuoremmilla vasikoilla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Huolellisuutta tulee noudattaa vahinkoinjektion välttämiseksi.

Pese kädet lääkkeen käsittelyn jälkeen.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä propyleeniglykolille ja polyetyleniglykolille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Valmisteen annostelu ihonalaisesti saattaa aiheuttaa injektiokohdan turvotusta, joka on havaittavissa 2–3 vuorokauden kuluttua injektio kohdan antamisesta. Injektio kohdan turvotus kestää noin 15–36 vuorokautta injektio kohdan antamisesta. Turvotukseen voi liittyä vähäistä tai lievää ihonalaista ärsytystä. Ainoastaan muutamissa tapauksissa havaittiin ärsytystä myös injektio kohdan alaisessa lihaksessa.

56 vuorokauden kuluttua lääkevalmisteen antamisesta ei havaittu lihasvaurioita, jotka olisivat vaatineet vaurioalueen poistamista ruhosta teurastuksen yhteydessä.

4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Florfenikolin vaikutusta nautan lisääntymiskykyyn ei ole selvitetty, sen vaikutusta tiineyteen tai laktatioon ei myöskään ole tutkittu. Tämän vuoksi lääkevalmistetta tulee käyttää ainoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty/haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö muiden voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden kanssa saattaa aiheuttaa kilpailua fluniksiiniin sitoutumisesta ja johtaa toksisiin vaikutuksiin. Muiden anti-inflammatoristen valmisteiden käyttö ennen Resflor-hoitoa saattaa lisätä tai voimistaa haittavaikutuksia. Tämän vuoksi muiden anti-inflammatoristen valmisteiden annosta tulee olla kulunut vähintään 24 tuntia ennen tämän valmisteen antoa. Hoitovapaan jakson pituuden määrittämisessä tulee kuitenkin ottaa huomioon aikaisemmin käytettyjen lääkevalmisteiden farmakokineettiset ominaisuudet.

Lääkevalmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden tai glukokortikosteroidien kanssa. Kortikosteroidit voivat pahentaa mahasuolikanavan haavaumia eläimillä, jotka saavat

tulehduskipulääkkeitä.

4.9 Annostus ja antotapa

40 mg/kg florfenikolia ja 2,2 mg/kg fluniksiinia (2 ml/15 kg) annetaan ihonalaisena kertainjektiona. Yhteen kohtaan injisoitavan annoksen tilavuus ei saa ylittää 10 ml.

Eläimet suositellaan hoitamaan taudin varhaisvaiheessa. Hoitovaste tulee arvioida 48 tuntia injektion antamisen jälkeen. Resflorin tulehdusreaktiota vähentävä aine, fluniksiini, voi peittää bakteerien heikkoa vastetta florfenikolille injektiota seuraavien ensimmäisten 24 tunnin aikana. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät, tai sairaus uusiutuu, lääkitys pitää vaihtaa toiseen antibioottiin ja sitä tulee jatkaa, kunnes kliiniset oireet ovat hävinneet.

Injektio tulee antaa vain kaulan alueelle.

Pyyhi injektiopullon korkki ennen jokaista lääkannoksen vetämistä ruiskuun. Käytä kuivaa steriiliä neulaa ja ruiskua.

Oikean annoksen varmistamiseksi paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään aliannostus.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Kohde-eläinlajeilla tehdyssä yliannostutkimuksessa kolme kertaa normaalia pidemmän hoitajakson aikana rehun kulutuksen havaittiin vähenevän ryhmissä, jotka saivat 3–5 kertaa suositusannosta suuremman annoksen. Elopainon laskua havaittiin ryhmässä, joka sai 5-kertaisen yliannoksen (seurauksena alentuneesta rehun kulutuksesta). Vähentynyttä veden kulutusta havaittiin ryhmässä, joka sai 5-kertaisen yliannoksen. Kudosäräytyksen määrä lisääntyi injektoitavan määrän suurentuessa. Kolme kertaa normaalia pidemmän hoitajakson aikana havaittiin annosvasteisesti juoksutusmahan syöpymiä ja haavaumia.

4.11 Varo aika

Teurastus: 46 vuorokautta.

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää laktaation tai ummessaolon aikana. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibioottien yhdistelmä, fenikolit
ATCvet-koodi: QJ01BA99

5.1 Farmakodynamiikka

Florfenikoli on synteettinen, laajakirjainen antibiootti, joka tehoaa useimpiin kotieläimistä eristettyihin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Florfenikoli estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitason ja sen vaikutus on bakteriostaattinen. Laboratoriotutkimukset ovat osoittaneet, että yleisimmät nautojen hengitystieinfektioita aiheuttavat bakteerit, kuten *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Histophilus somni* ovat sille herkkiä.

Florfenikolia pidetään vaikutukseltaan bakteriostaattisena, mutta *in vitro* tutkimukset ovat osoittaneet florfenikolilla olevan bakterisidistä vaikutusta *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Histophilus somni* -bakteereita vastaan.

Florfenikolin bakterisidisen vaikutuksen havaittiin olevan olennaisesti ajasta riippuvaista neljää kohdepatogeenia vastaan lukuun ottamatta todennäköistä poikkeusta, *H. somni* -bakteeria, jota vastaan vaikutuksen havaittiin olevan pitoisuudesta riippuvaista.

Florfenikolin herkkyysseurantaohjelmassa (vuosina 2000–2003) kerättiin yhteensä 487 *M. haemolytica*, 522 *P. multocida* ja 25 *H. somni* -bakteerieristystä. MIC-arvot olivat *M. haemolytica*-bakteerille välillä <0,12 ja 2 mikrog/ml (MIC₉₀= 1 mikrog/ml), *P. multocida*-bakteerille välillä <0,12 ja 2 mikrog/ml (MIC₉₀= 0,5 mikrog/ml) ja *H. somni*-bakteerille välillä 0,12 ja 0,5 mikrog/ml.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standard Institute) asettamat raja-arvot naudan hengitystiepatogeenille ovat seuraavat:

Patogeeni	Florfenikolin pitoisuus maljalla (mikrog)	Halkaisija (mm)			MIC (mikrog/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

CLSI ei ole standardisoinut vakiintuneita raja-arvoja tai viljelytekniikoita *Mycoplasma bovis* -bakteerille. Vaikka *Mycoplasma bovis* -patogeenikuorma pienenee eläinlääkkeellä hoitamisen jälkeen, *Mycoplasma bovis* ei välttämättä poistu keuhkoista kokonaan.

Ainoat tunnetut kloramfenikoliresistenssiä aiheuttavat mekanismit, joilla tiedetään olevan kliinistä merkitystä, ovat CAT-välitteinen inaktivaatio ja takaisinvirtauspumpun aiheuttama resistenssi. Näistä ainoastaan jotkut takaisinvirtauspumpuvälitteiset resistenssit voisivat myös aiheuttaa resistenssiä florfenikolille ja täten vaikuttaa florfenikolin käyttöön eläimille. Florfenikolilla on raportoitu erittäin harvoissa tapauksissa resistenssiä kohdepatogeenia vastaan takaisinvirtauspumppuun ja *floR*-geenin esiintymiseen liittyen.

Fluniksiinimeglumiini on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, jolla on kipua vähentävä ja kuumetta alentava vaikutus.

Fluniksiinimeglumiini on reversiibeli, ei-selektiivinen syklo-oksigenaasientsyymin estäjä (sekä COX 1-että COX 2-muotoa), joka estää arakidonihapon muuntumisen syklistiksi endoperoksiedeiksi. Tämän seurauksena eikosanoidien, jotka ovat tärkeitä välittäjäaineita tulehdusreaktioissa aiheuttaen kuumetta, kipua ja kudostulehdusta, synteesi estyy. Arakidonihapon muuntumisen eston lisäksi fluniksiini myös estää tromboksaanin tuotantoa. Tromboksaania vapautuu veren hyytymisreaktiossa ja sillä on voimakas aggregaatiota aiheuttava ja verisuonia supistava vaikutus. Fluniksiinin kuumetta alentava vaikutus perustuu prostaglandiini E₂-synteesin estoon hypotalamuksessa. Vaikka fluniksiinilla ei ole suoraa vaikutusta endotoksiineihin niiden muodostumisen jälkeen, se vähentää prostaglandiinien tuotantoa ja näin ollen myös monia prostaglandiinien aiheuttamia reaktioita. Prostaglandiinit ovat yksi osatekijä endotoksiinisokin kehitymisessä.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihonalaisesti annettu suositeltu florfenikoliannos 40 mg/kg säilytti tehokkaan pitoisuuden naudan plasmassa yli MIC₉₀-arvon 1 mikrog/ml noin 50 tuntia ja yli MIC₉₀-arvon 2 mikrog/ml noin 36 tuntia. Enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}), noin 9,9 mikrog/ml, saavutettiin noin 8 tunnin (T_{max}) kuluttua annoksen antamisesta.

Ihonalaisen antamisen jälkeen suositellulla fluniksiiniannoksella 2,2 mg/kg huippupitoisuus plasmassa, 2,8 mikrog/ml, saavutettiin tunnin kuluttua.

Florfenikoli sitoutuu proteiineihin noin 20 % ja fluniksiini > 99 %. Florfenikolia poistuu virtsaan noin 68 % ja ulosteisiin noin 8 %. Fluniksiinia poistuu virtsaan noin 34 % ja ulosteisiin noin 57 %.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli (E1520)
N-metyyli-2-pyrrolidoni
Sitruunahappo, vedetön
Polyetyleeniglykoli 300 (Makrogoli 300)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.
Sisäpakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 28 vuorokautta

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei saa säilyttää yli 25 °C lämpötilassa.
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

- 100 ml ja 250 ml.
- Lasiampulli, tyyppi I, bromobytyylisulkija ja alumiinikansi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Intervet International B.V.
Wim de Körverstraat 35
NL-5831 AN Boxmeer
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23260

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.7.2010 / 6.1.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.1.2015