

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Resflor® ad us. vet., Injektionslösung für Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:

Wirkstoffe:

Florfenicol	300.0 mg
Flunixin (als Flunixin-Meglumin)	16.5 mg

Sonstige Bestandteile:

Propylenglycol (E1520)	150.0 mg
N-Methylpyrrolidon	250.0 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, hellgelbe bis strohgelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rinder

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Behandlung fieberhafter Infektionen der Atemwege, die durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* oder *Histophilus somni* verursacht werden. Zudem reduziert eine Behandlung mit Resflor® ad us. vet. bei Kälberpneumonien mit nachgewiesener Beteiligung von *Mycoplasma bovis* die klinischen Symptome.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Zuchtbullen.

Nicht bei Tieren anwenden, die an Leber- oder Nierenerkrankungen leiden.

Nicht anwenden, wenn die Gefahr einer gastrointestinalen Blutung besteht oder wenn Hinweise auf eine veränderte Hämostase vorliegen.

Nicht anwenden bei Tieren mit Herzerkrankungen.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Flunixin ist toxisch für aasfressende Vögel. Nicht anwenden bei Tieren, welche von Wildtieren gefressen werden können. Darauf achten, dass behandelte Tiere, welche gestorben oder euthanasiert worden sind, für Wildtiere nicht zugänglich sind.

4.5 Besondere Warnhinweise für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung bei Tieren mit Dehydratation, Hypovolämie oder Hypotonie ist zu vermeiden, da die Gefahr erhöhter Nierentoxizität besteht. Die gleichzeitige Verabreichung potenziell nephrotoxischer Arzneimittel ist zu vermeiden.

Resflor® ad us. vet. soll nur nach bakteriologischer Sicherung der Diagnose und Sensitivitätsprüfung der beteiligten Erreger angewandt werden.

Die Sicherheit des Produktes in Tieren jünger als 3 Wochen ist nicht gezeigt.

Eine mehrmalige tägliche Verabreichung in noch nicht ruminierenden Kälbern ist mit Labmagen-Erosionen assoziiert worden. Resflor® ad us. vet. sollte daher in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewandt werden.

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwenderin / den Anwender

Die Handhabung des Tierarzneimittels erfordert besondere Vorsicht, um eine versehentliche Selbstinjektion zu verhindern.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Laborstudien an Kaninchen und Ratten zum Hilfsstoff N-Methylpyrrolidon ergaben Hinweise auf fetotoxische Wirkungen. Gebärfähige Frauen, Schwangere oder Frauen, bei denen eine Schwangerschaft vermutet wird, sollten das Tierarzneimittel mit äusserster Vorsicht anwenden, um eine unbeabsichtigte Selbstinjektion zu vermeiden.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Die subkutane Verabreichung des Arzneimittels kann 2-3 Tage nach der Injektion tastbare Schwellungen hervorrufen. Nach der Injektion blieben die Schwellungen an den Injektionsstellen 15-36 Tage bestehen. Im Allgemeinen gehen die Schwellungen mit einer minimalen bis leichten Reizung der Unterhaut einher. Eine Ausweitung auf das darunter liegende Muskelgewebe wurde nur in Einzelfällen beobachtet. Am 56. Tag nach der Verabreichung waren keine grösseren Läsionen festzustellen, die ein Herausschneiden bei der Schlachtung notwendig gemacht hätten.

Die Irritation des Gewebes nimmt mit steigendem Injektionsvolumen zu.

Falls Nebenwirkungen auftreten, insbesondere solche die in der Fachinformation Rubrik 4.6 nicht aufgeführt sind, melden Sie diese an vetvigilance@swissmedic.ch.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist bei Rindern und Schweinen oder bei zur Zucht bestimmten Tieren nicht belegt. Laborstudien an Kaninchen und Ratten zum Hilfsstoff N-Methylpyrrolidon ergaben Hinweise auf fetotoxische Wirkungen. Nur gemäss der Nutzen-Risiko-Bewertung durch die behandelnde Tierärztin/den behandelnden Tierarzt anwenden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffe, die ebenfalls ein hohes Proteinbindungsvermögen besitzen, können mit Flunixin konkurrieren und so toxische Wirkungen hervorrufen.

Eine Vorbehandlung mit anderen entzündungshemmenden Substanzen, kann zum vermehrten oder verstärktem Auftreten unerwünschter Wirkungen führen.

Daher ist nach der Verabreichung solcher Wirkstoffe eine Behandlungspause von mindestens 24 Stunden einzuhalten, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Bei der Behandlungspause sind ausserdem die pharmakokinetischen Eigenschaften der zuvor angewendeten Arzneimittel zu beachten.

Das Arzneimittel darf nicht in Kombination mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) oder Glukokortikosteroiden angewendet werden. Gastrointestinale Ulzerationen bei Tieren, die mit NSAIDs behandelt werden, können durch Kortikosteroide verstärkt werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

40 mg/kg Florfenicol und 2.2 mg/kg Flunixin (= 2 ml / 15 kg Körpergewicht) werden als einmalige subkutane Injektion verabreicht.

Es sollten nicht mehr als 10 ml an eine Injektionsstelle gespritzt werden.

Die Injektion sollte nur in den Nackenbereich vorgenommen werden.

Vor jeder Dosisentnahme Gummistopfen reinigen und eine trockene, sterile Kanüle sowie Spritze verwenden.

Zur korrekten Dosierung und um Unterdosierungen zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Es wird empfohlen, Tiere im frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und den Behandlungserfolg 48 Stunden nach der Injektion zu beurteilen. Die entzündungshemmende Komponente von Resflor® ad us. vet., Flunixin, kann mögliche Resistenzen gegenüber Florfenicol in den ersten 24 Stunden nach der Injektion überdecken. Falls die klinischen Symptome der respiratorischen Erkrankung anhalten oder zunehmen oder falls ein Rückfall auftritt, sollte die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum fortgesetzt werden, bis die klinische Symptomatik abgeklungen ist.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmassnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Studien an Rindern mit der 3- und 5-fachen Höhe der empfohlenen Dosierung und über die dreifache Länge der empfohlenen Behandlungsdauer zeigten eine verminderte Futtermittelaufnahme. In der Gruppe mit der 5-fach erhöhten Dosierung wurden Gewichtsverluste (infolge der verminderten Futtermittelaufnahme) und eine verringerte Wasseraufnahme beobachtet. Behandlungen über die dreifache Länge der empfohlenen Behandlungsdauer waren mit dosisabhängigen, erosiven und ulzerativen Läsionen des Labmagens verbunden.

4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: 46 Tage

Nicht anwenden bei laktierenden Kühen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

Trächtige Kühe und Färsen, die Milch für den menschlichen Verzehr liefern sollen, dürfen innerhalb von 2 Monaten vor dem erwarteten Abkalbetermin nicht behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Amphenikole, Kombinationen

ATCvet-Code: QJ01BA99

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Florfenicol ist ein synthetisches Breitspektrum-Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen die meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien, die von Haustieren isoliert worden sind. Die Wirkung von Florfenicol beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene und ist bakteriostatisch. *In-vitro*-Untersuchungen haben ergeben, dass Florfenicol gegen bakterielle Erreger, die am häufigsten bei Atemwegserkrankungen von Rindern isoliert werden, wie *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis* wirksam ist.

Florfenicol gilt als bakteriostatischer Wirkstoff. Laboruntersuchungen haben aber gezeigt, dass Florfenicol gegenüber *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) bakterizid wirksam ist.

Die bakterizide Wirksamkeit von Florfenicol gegenüber den drei Zielpathogenen ist grundsätzlich zeitabhängig, wobei bei *H. somni* auch eine mögliche Konzentrationsabhängigkeit festgestellt werden konnte.

Im Rahmen des Florfenicol Resistenz-Monitoring-Programms (2000-2003) wurden insgesamt 487 Stämme von *Mannheimia haemolytica*, 522 *Pasteurella multocida* und 25 *Histophilus somni* isoliert.

Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) lagen zwischen < 0.12 und 2 µg/ml für *M. haemolytica* (MHK₉₀ = 1 µg/ml), zwischen < 0.12 und 2 µg/ml für *P. multocida* (MHK₉₀ = 0.5 µg/ml) und zwischen 0.12 und 0.5 µg/ml für *H. somni*. Grenzwerte wurden vom CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) wie folgt festgelegt:

Pathogene	Florfenicol Testblättchen Konzentration (µg)	Hemmhof- Durchmesser (mm)			MHK (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

Für *Mycoplasma bovis* gibt es weder festgelegte klinische Grenzwerte, noch wurden Kulturtechniken durch CLSI standardisiert. Nach der Behandlung mit dem Tierarzneimittel wird *Mycoplasma bovis* trotz einer Verringerung der Erregerlast möglicherweise nicht vollständig aus den Lungen eliminiert.

Die einzigen der Resistenz gegen Chloramphenicol zugrunde liegenden Mechanismen, die bekanntermassen eine signifikante klinische Relevanz besitzen, sind die CAT-vermittelte Inaktivierung und die Resistenz vermittelt durch Efflux-Pumpen. Von diesen Mechanismen bewirken nur einige der Efflux-geregelten Resistenzmechanismen auch die Resistenz gegenüber Florfenicol und spielen daher möglicherweise eine Rolle bei der Anwendung von Florfenicol bei Tieren.

Über das Auftreten von Florfenicol-Resistenzen bei den Zielerregern wurde bisher selten berichtet; diese standen im Zusammenhang mit Efflux-Pumpen und der Präsenz des *florR* Gens.

Kreuz-Resistenzen zwischen Phenicolen, Lincosamiden, Oxazolidinonen, Pleuromutilinen und Streptogramin A Antibiotika sind bekannt.

Flunixin-Meglumin ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum mit analgetischer und antipyretischer Wirkung.

Flunixin-Meglumin wirkt als reversibler, nicht-selektiver Inhibitor der Cyclooxygenase (sowohl COX 1 als auch COX 2). Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle beim Arachidonsäure-Stoffwechsel, bei dem Arachidonsäure zu zyklischen Endoperoxiden umgebaut wird. Dadurch wird die Biosynthese von Eicosanoiden gehemmt, die als wichtige Mediatoren des Entzündungsgeschehens an der zentralen Steuerung von Fieber, Schmerzempfinden und Gewebsentzündung beteiligt sind. Durch die Auswirkungen auf die Arachidonsäurekaskade inhibiert Flunixin auch die Produktion von Thromboxan, das bei der Blutgerinnung ausgeschüttet wird und stark aktivierend auf die Thrombozytenaggregation und die Vasokonstriktion wirkt. Die antipyretische Wirkung von Flunixin wird durch die Hemmung der Prostaglandin-E2-Synthese im Hypothalamus erzielt. Obwohl Flunixin keinen direkten Einfluss auf bereits produzierte Endotoxine hat, vermindert es die Prostaglandinproduktion und damit auch die vielfältigen Erscheinungen der Prostaglandinkaskade. Prostaglandine sind ein Bestandteil der komplexen Prozesse, die bei einem endotoxischen Schock auftreten.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach subkutaner Verabreichung des Arzneimittels in der empfohlenen Dosierung von 40 mg/kg Florfenicol wurde ein wirksamer Plasmaspiegel über einer MHK₉₀ von 1 µg/ml für ungefähr 50 Stunden und über einer MHK₉₀ von 2 µg/ml für ungefähr 36 Stunden aufrechterhalten. Die Höchstkonzentration im Plasma (C_{max}) betrug ca. 9.9 µg/ml und wurde etwa 8 Stunden nach der Verabreichung erreicht (T_{max}).

Nach subkutaner Gabe der empfohlenen Dosis von 2.2 mg/kg wurde für Flunixin der maximale Plasmaspiegel von 2.8 µg/ml nach 1 Stunde gemessen. Die Proteinbindung von Florfenicol beträgt etwa 20% und liegt für Flunixin bei über > 90%.

Die Ausscheidungsrate von Florfenicol-Rückständen im Urin beträgt etwa 68% und in den Faeces ca. 8%. Die Ausscheidungsrate von Flunixin-Rückständen im Urin beträgt etwa 34% und in den Faeces ca. 57%.

5.3 Umweltverträglichkeit

Flunixin ist toxisch für aasfressende Vögel. Das Risiko ist wegen der seltenen Verfügbarkeit von Kadavern behandelter Tiere dennoch gering.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E1520)
N-Methylpyrrolidon
Citronensäure
Macrogol 300

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 24 Monate
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Brombutyl-Stopfen und Aluminiumkappe
Packungsgrößen:
Flasche zu 100 ml in einer Faltschachtel

6.6 Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den geltenden Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABERIN

MSD Animal Health GmbH
Luzern

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Swissmedic 58552 001 100 ml
Abgabekategorie B: Abgabe auf tierärztliche Verschreibung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 24.03.2010
Datum der letzten Erneuerung: 25.09.2019

10. STAND DER INFORMATION

20.12.2023

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND / ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.