

# Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

RESFLOR, 300/16,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:

### Wirkstoffe:

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| Florfenicol                         | 300,00 mg |
| Flunixin<br>(als Flunixin-Meglumin) | 16,50 mg  |

### Sonstige Bestandteile:

|  |           |
|--|-----------|
| Propylenglycol (Konservierungsmittel)<br>E1520 | 150,00 mg |
|--|-----------|

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung  
Klare, hellgelbe bis strohgelbe Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Zieltierarten

Rind

### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Zur Behandlung von fieberhaften Infektionen der Atemwege, die durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* oder *Histophilus somni* verursacht werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Zuchtbullen.

Nicht anwenden bei Tieren mit Leber- und Nierenerkrankungen.

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

Nicht anwenden bei Tieren mit Herzerkrankungen.

Nicht bei Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder den Hilfsstoffen anwenden.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart**

Keine.

#### **4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:**

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte basierend auf einer Empfindlichkeitsprüfung an den aus dem Tier isolierten Bakterien erfolgen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf den lokalen (regional, Betriebsebene) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielerreger beruhen. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte unter Berücksichtigung der amtlichen und örtlichen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika erfolgen. Eine von den Vorgaben in der Produktinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Florfenicol resistent sind, erhöhen.

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.

Wiederholte tägliche Anwendung stand bei nicht-ruminierenden Kälbern im Zusammenhang mit Erosionen im Labmagen. Das Tierarzneimittel sollte in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewandt werden.

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde bei Kälbern unter einem Alter von 3 Wochen nicht untersucht.

##### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:**

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

Nach Gebrauch Hände waschen.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Propylenglycol und Polyethylenglycol.

#### **4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)**

Anaphylaktische Reaktionen wurden in sehr seltenen Fällen während der Überwachung nach Markteinführung gemeldet. Diese Reaktionen können tödlich sein.

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 Subkutis 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 Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)

- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Resflor 300/16,5 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o.a. Adresse oder per E-Mail ([uaw@bvl.bund.de](mailto:uaw@bvl.bund.de)) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internet-Seite <http://www.vet-uaw.de>).

#### **4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

Die Wirkung von Flufenicol auf das Fortpflanzungsvermögen, die Trächtigkeit und die Laktation von Rindern wurde nicht untersucht. Nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch 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 verstärkten Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen 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 Präparate zu beachten.

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

#### **4.9 Dosierung und Art der Anwendung**

40 mg Flufenicol/kg und 2,2 mg Flunixin/kg (2 ml/15 kg Körpergewicht) werden als einmalige subkutane Injektion verabreicht.

Es sollten nicht mehr als 10 ml an eine Injektionsstelle appliziert 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, Flunixin, kann mögliche Resistenzen gegenüber Flufenicol 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 durch ein anderes Antibiotikum fortgesetzt werden, bis die klinische Symptomatik abgeklungen ist.

Die Injektion sollte nur im 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.

#### **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 Futteraufnahme. In der Gruppe mit der 5-fach erhöhten Dosierung wurden Gewichtsverluste (infolge der verminderten Futteraufnahme) und eine verringerte Wasseraufnahme beobachtet. Gewebeirritationen nahmen mit steigendem Injektionsvolumen zu.

Behandlungen über die dreifache Länge der empfohlenen Behandlungsdauer waren mit dosisabhängigen, erosiven und ulzerativen Läsionen des Labmagens verbunden.

#### **4.11 Wartezeit(en)**

Rind:

essbare Gewebe: 46 Tage

Milch: Da keine Wartezeit für Milch vorliegt, darf das Tierarzneimittel nicht bei Tieren angewendet werden, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist. Es darf nicht während der Laktation und während des Trockenstehens und nicht bei Tieren angewendet werden, die innerhalb der folgenden zwei Monate kalben und deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Amphenicole, 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 bakterio-statisch. *In-vitro*-Untersuchungen haben ergeben, dass Florfenicol gegen bakterielle Erreger, die häufig bei Atemwegserkrankungen von Rindern isoliert werden, wie *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, und *Histophilus somni* 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 von *Pasteurella multocida* und 25 von *Histophilus somni* isoliert.

Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) lagen zwischen < 0,12 und 2 µg/ml für *M. haemolytica* (MHK<sub>90</sub> = 1 µg/ml), zwischen < 0,12 und 2 µg/ml für *P. multocida* (MHK<sub>90</sub> = 0,5 µg/ml) und zwischen 0,12 und 0,5 µg/ml für *H. somni*. Grenzwerte für bovine Atemwegspathogene wurden vom CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) wie folgt festgelegt:

| Pathogene   | Florfenicol<br>Testblättchen<br>Konzentration<br>(µg) | Hemmhof-<br>Durchmesser (mm) |       |      | MHK (µg/ml) |   |     |
|---|---|------------------------------|-------|------|-------------|---|-----|
|   |   | S                            | I     | R    | S           | I | R   |
| <i>M. haemolytica</i><br><i>P. multocida</i><br><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 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 nur selten berichtet; diese standen im Zusammenhang mit Efflux-Pumpen und der Präsenz des *floR* Gens.

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

Flunixin-Meglumin wirkt als reversibler, nicht-selektiver Inhibitor der Cyclooxygenase (sowohl COX1 als auch COX2). Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle im 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 Auswirkung 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 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 Endotoxinschock auftreten.

## **5.2 Angaben zur Pharmakokinetik**

Nach subkutaner Verabreichung des Tierarzneimittels in der empfohlenen Dosierung von 40 mg Florfenicol/kg wurde ein wirksamer Plasmaspiegel über einer  $MHK_{90}$  von 1  $\mu\text{g/ml}$  für ungefähr 50 Stunden und über einer  $MHK_{90}$  von 2  $\mu\text{g/ml}$  für ungefähr 36 Stunden aufrechterhalten. Die Höchstkonzentration im Plasma ( $C_{\text{max}}$ ) betrug ca. 9,9  $\mu\text{g/ml}$  und wurde etwa 8 Stunden nach der Verabreichung erreicht ( $T_{\text{max}}$ ).

Nach subkutaner Gabe von Flunixin in der empfohlenen Dosis von 2,2 mg/kg wurde der maximale Plasmaspiegel von 2,8  $\mu\text{g/ml}$  nach 1 Stunde erreicht. Die Proteinbindung von Florfenicol beträgt etwa 20 % und von Flunixin über > 99 %. Die Ausscheidungsrate von Florfenicolrückständen im Urin beträgt etwa 68 % und in den Fäzes ca. 8 %. Die Ausscheidungsrate von Flunixinrückständen im Urin beträgt etwa 34 % und in der Fäzes ca. 57 %.

## **6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Sonstige Bestandteile**

Propylenglycol (E1520)  
N-Methylpyrrolidon  
Citronensäure  
Macrogol 300

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Produkt nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre  
Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25 °C lagern.  
Nicht einfrieren. Vor Frost schützen.

### **6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung**

Packung mit einer Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit Brombutyl-Stopfen und Aluminiumkappe mit 100 ml Injektionslösung  
Packung mit einer Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit Brombutyl-Stopfen und Aluminiumkappe mit 250 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

#### **7. ZULASSUNGSINHABER**

Zulassungsinhaber:  
Intervet Deutschland GmbH  
Feldstraße 1a  
D-85716 Unterschleißheim

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

401025.00.00

#### **9. DATUM DER ERSTZULASSUNG**

29. Juni 2007

#### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2020

#### **11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG**

Nicht zutreffend.

#### **12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig