

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Flortekxin 300 mg/ml + 16,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoffe:

Florfenicol 300,0 mg

Flunixin 16,5 mg

(als Flunixin-Meglumin)

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Propylenglycol (E1520)	150,0 mg
N-Methylpyrrolidon	250,0 mg
Citronensäure	-
Macrogol 300	-

Klare, gelbe Lösung zur Injektion, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Behandlung von Atemwegsinfektionen, verursacht durch *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma bovis* in Verbindung mit Fieber.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei erwachsenen Bullen, die für Zuchtzwecke vorgesehen sind.

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 anwenden bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

3.4 Besondere Warnhinweise

Zwischen Florfenicol und Chloramphenicol wurden Kreuzresistenzen festgestellt. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte daher sorgfältig geprüft werden, sofern die Empfindlichkeitsprüfung Resistenzen gegenüber Florfenicol und andere Amphenicole gezeigt hat, da dies die Wirksamkeit reduzieren kann.

Trotz einer Verringerung der *Mycoplasma-bovis*-Erregerlast wird *Mycoplasma bovis* nach der Behandlung mit dem Tierarzneimittel möglicherweise nicht vollständig aus der Lunge entfernt.

Es findet keine bakterielle Eradikation von *Mycoplasma bovis* statt.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung des/der Zielerreger/s basieren. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung auf epidemiologischen Informationen und Kenntnissen zur Empfindlichkeit der Zielerreger auf Bestandesebene oder auf lokaler/regionaler Ebene beruhen.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen, nationalen und örtlichen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Eine von den Vorgaben in der Produktinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Florfenicol resistent sind, erhöhen.

Ein Antibiotikum mit einem geringeren Risiko der Resistenzselektion (niedrigere AMEG-Kategorie) sollte als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung verwendet werden, sofern die Empfindlichkeitsprüfung dessen Wirksamkeit nahelegt.

Die Anwendung bei dehydrierten, hypovolämischen oder hypotensiven Tieren ist zu vermeiden, da die Gefahr einer erhöhten Nierentoxizität besteht. Die gleichzeitige Verabreichung potenziell nephrotoxischer Tierarzneimittel ist zu vermeiden.

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

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde bei Kälbern im Alter von 3 Wochen oder weniger nicht untersucht.

Nicht für die prophylaktische oder metaphylaktische Anwendung bestimmt.

Flunixin ist toxisch für aassfressende Vögel. Nicht an Tiere verabreichen, die in die Nahrungskette von Wildtieren gelangen könnten. Im Falle des Todes oder der Euthanasie behandelter Tiere ist sicherzustellen, dass diese nicht der Wildfauna zugänglich gemacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Es ist darauf zu achten, eine versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Dieses Tierarzneimittel kann Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) hervorrufen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Propylenglycol und Polyethylenglycole sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

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.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rind:

Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Anaphylaktische Reaktion (manchmal tödlich)
Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Schwellung an der Applikationsstelle ¹ , Reizung der Injektionsstelle ²

¹werden 2 – 3 Tage nach der Injektion tastbar. Die Dauer variiert zwischen 15-36 Tagen nach der Injektion.

²Minimale bis leichte Reizung der Subkutis. Eine Ausdehnung in die darunterliegende Muskulatur wurde nur in wenigen Fällen festgestellt. 56 Tage nach der Anwendung waren keine größeren Läsionen festzustellen, die ein Herausschneiden bei der Schlachtung erfordert hätten.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) oder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage. Meldebögen und Kontaktdaten des BVL sind auf der Internetseite <https://www.vet-uaw.de/> zu finden oder können per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung auf der oben genannten Internetseite.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

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

Fortpflanzungsfähigkeit:

Nicht anwenden bei erwachsenen Bullen, die für die Zucht vorgesehen sind (siehe Abschnitt 3.3).

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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 Tierarzneimittel 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.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Subkutane Anwendung.

40 mg Florfenicol pro kg Körpergewicht und 2,2 mg Flunixin pro kg Körpergewicht (entspricht 2 ml des Tierarzneimittels pro 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 dieses Tierarzneimittels, Flunixin, kann Resistenzen gegenüber Florfenicol in den ersten

24 Stunden nach der Injektion überdecken. Falls die klinischen Anzeichen der respiratorischen Erkrankung anhalten oder zunehmen, oder falls ein Rückfall auftritt, sollte die Behandlung durch ein anderes Antibiotikum fortgesetzt werden, bis die Symptome abgeklungen sind.

Die Injektion sollte nur im Nackenbereich vorgenommen werden. Vor jeder Dosisentnahme Gummistopfen reinigen und eine trockene sterile Kanüle sowie Spritze verwenden.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

100-ml-Durchstechflasche: Die Kappe kann bis zu 20-mal sicher durchstoßen werden.

250-ml-Durchstechflasche: Die Kappe kann bis zu 40-mal sicher durchstoßen werden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Studien an Rindern mit dem 3- und 5-fachen der empfohlenen Dosis über die 3-fache Länge der Behandlungsdauer führten zu einer verringerten Futteraufnahme in den Gruppen. 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 3-fache Länge der empfohlenen Behandlungsdauer waren mit dosisabhängigen, erosiven und ulzerativen Läsionen des Labmagens verbunden.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Essbare Gewebe: 46 Tage.

Milch: Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code: QJ01BA99

4.2 Pharmakodynamik

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. Laboruntersuchungen haben ergeben, dass Florfenicol gegen die am häufigsten isolierten bakteriellen Erregern, die an Atemwegserkrankungen bei Rindern beteiligt sind, darunter *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma bovis* wirksam ist.

Florfenicol gilt als bakteriostatischer Wirkstoff, aber *in-vitro*-Untersuchungen haben eine bakterizide Wirksamkeit von Florfenicol gegenüber *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* gezeigt. Die bakterizide Wirksamkeit von Florfenicol gegenüber den drei Zielpathogenen ist grundsätzlich zeitabhängig, wobei bei *H. somni* auch eine mögliche Konzentrationsabhängigkeit festgestellt wurde.

Das Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI 2018) hat Grenzwerte für bovine Atemwegserreger wie folgt festgelegt:

Pathogene	Florfenicol Testblättchen Konzentration (µg)	MIC (µg/ml)		
		S	I	R
<i>M. haemolytica</i> <i>P. multocida</i> <i>H. somni</i>	30	≤ 2	4	≥ 8

Für *Mycoplasma bovis* gibt es weder festgelegte klinische Grenzwerte, noch wurden Kulturtechniken durch CLSI standardisiert. Die einzigen, der Resistenz gegen Chloramphenicol zugrunde liegenden Mechanismen, die bekanntermaßen signifikante klinische Relevanz besitzen, sind die CAT (Chloramphenicol-Acetyltransferasen)-vermittelte Inaktivierung und die Resistenz vermittelt durch Efflux-Pumpen und RNA-Methyltransferasen. 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 Effekte der Prostaglandinkaskade. Prostaglandine sind ein Bestandteil der komplexen Prozesse, die bei einem Endotoxinschock auftreten.

4.3 Pharmakokinetik

Nach subkutaner Verabreichung des Tierarzneimittels in der empfohlenen Dosierung von 40 mg Florfenicol/kg 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 von Flunixin in der empfohlenen Dosis von 2,2 mg/kg wurde der maximale Plasmaspiegel von 2,8 µg/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 den Fäzes ca. 57 %.

Umweltverträglichkeit

Flunixin ist toxisch für aassfressende Vögel, auch wenn die voraussichtlich geringe Exposition zu einem geringen Risiko führt.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

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

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 26 Monate
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

COEX-Durchstechflasche (PP/Klebstoff/EVOH/Klebstoff/PP), verschlossen mit Brombutylgummistopfen Typ I und Aluminiumkappe mit Kunststoffdeckel.

Packungsgrößen:

Eine Faltschachtel enthält 1 Durchstechflasche mit 100 ml.
Eine Faltschachtel enthält 1 Durchstechflasche mit 250 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.>

5.5 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.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Laboratorios Karizoo, S.A.

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

V7012518.00.00

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).