

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO



1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

RESFLOR 300/16,5 mg/ml Solução Injetável para Bovinos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém

Substâncias ativas:

Florfenicol	300,0	mg
Flunixinina (como flunixinina meglumina)	16,5	mg

Excipientes:

Propilenoglicol (conservante antimicrobiano) E 1520	150,0	mg
--	-------	----

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, de cor amarelo claro a amarelo palha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies-alvo

Bovinos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infeções respiratórias com pirexia, causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* e *Histophilus somni*.

4.3 Contraindicações

Não administrar a machos adultos destinados à reprodução.

Não administrar a animais que sofram de doenças hepática e renal.

Não administrar se existir risco de hemorragia gastrointestinal ou em casos onde existe evidência de alteração hemostática.

Não administrar a animais que sofram de doença cardíaca.

Não administrar a animais hipersensíveis à substância ativa ou a algum dos excipientes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não existem.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade de bactérias isoladas do animal. Se não for possível, o tratamento deve basear-se na informação epidemiológica local (regional, exploração) sobre a sensibilidade da bactéria alvo.

Devem ter-se em consideração as medidas antimicrobianas oficiais e locais quando o medicamento veterinário é administrado.

A administração do medicamento veterinário sem ser de acordo com as instruções incluídas no RCMV, pode aumentar a prevalência da resistência bacteriana ao florfenicol.

Evitar administrar a animais desidratados, hipovolémicos ou hipotensivos pois existe um potencial risco de toxicidade renal. A administração concomitante de fármacos nefrotóxicos deve ser evitada.

A administração diária repetida tem sido associada com erosão da mucosa abomasal nos vitelos pré-ruminatórios. O medicamento veterinário deve ser administrado com precaução neste grupo etário.

A segurança do medicamento veterinário não foi testada em vitelos de 3 semanas de idade ou menos.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Devem ser tomadas precauções para evitar autoinjeção acidental.

Lavar as mãos após utilização.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida ao propilenoglicol e aos polietilenoglicóis devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

No decorrer dos estudos de pós-comercialização foram reportadas, em casos muito raros, reações anafiláticas. Estas reações podem ser fatais.

A administração subcutânea do medicamento veterinário pode resultar numa tumefação no local de inoculação, palpável 2-3 dias após a administração. A duração da tumefação no local de inoculação é em média 15-36 dias após a administração. Este facto está associado a uma irritação mínima a moderada na hipoderme. Foi observada uma extensão passageira no músculo adjacente. Aos 56 dias após a administração, não foram observadas lesões que requeressem um adiamento do abate.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados);
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados);
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados);
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados);
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

4.7 Utilização durante a gestação, lactação ou a postura de ovos

O efeito do florfenicol nos bovinos sobre a reprodução, a gestação e a lactação não foi avaliado. Usar de acordo com a avaliação benefício/risco realizada pelo veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização concomitante de outras substâncias ativas com elevada taxa de ligação proteica pode competir pela ligação com a flunixinina e assim resultar em efeitos tóxicos. O tratamento prévio com

outras substâncias anti-inflamatórias pode resultar na adição ou aumento de reações adversas. Assim, deve ser observado um período sem administração destes fármacos de pelo menos 24 horas antes do início do tratamento. Contudo, o período sem tratamento deve ter em consideração as propriedades farmacocinéticas dos medicamentos administrados anteriormente.

O medicamento veterinário não deve ser administrado conjuntamente com outros AINEs ou glucocorticosteroides. A ulceração do trato gastrointestinal pode ser exacerbada pelos corticosteroides em animais aos quais foram administrados AINEs.

4.9 Posologia e via de administração

Administrar 40 mg/kg de florfenicol e 2,2 mg/kg de flunixinina (2 ml/15 kg de peso corporal) por injeção subcutânea única.

O volume da dose administrada em qualquer local de injeção não deve exceder os 10 ml.

É recomendado tratar os animais no início da doença e avaliar a resposta ao tratamento nas 48 horas após a administração. O componente anti-inflamatório, a flunixinina, pode mascarar uma resposta bacteriológica baixa ao florfenicol nas primeiras 24 horas após injeção. Se os sinais clínicos de doença respiratória persistirem ou aumentarem, ou se houver recaída, deve ser alterado o tratamento, utilizando outro antibiótico, e continuar até que os sinais clínicos sejam resolvidos.

A injeção deve ser administrada unicamente no pescoço.

Limpar a tampa antes de retirar cada dose. Utilizar agulhas e seringas secas e esterilizadas.

Para assegurar a correta dosagem e evitar subdosagem, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário

Estudos de sobredosagem nas espécies alvo com 3 vezes a duração dos tratamentos demonstraram diminuição da ingestão de alimento nos grupos que receberam 3 vezes e 5 vezes a dose recomendada. Foi observada diminuição do peso corporal no grupo que recebeu 5 vezes a dose recomendada (secundária à diminuição da ingestão de alimento). Foi observada diminuição da ingestão de água no grupo que recebeu 5 vezes a dose recomendada. A irritação tecidual aumenta com o volume injetado. O tratamento com 3 vezes a duração do tratamento recomendado foi associado com lesões erosivas e ulcerativas do abomaso dose-relacionadas.

4.11 Intervalos de segurança

Carne e vísceras: 46 dias.

Leite: Devido a não estar determinado o intervalo de segurança no leite, não administrar a fêmeas produtoras de leite para consumo humano, durante a lactação ou períodos de secagem, nem nos 2 meses antes do parto em animais a serem utilizados na produção de leite para consumo humano futuro.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Combinação antibiótica para uso sistémico, pertencente à família dos fenicóis.

Código ATCvet: QJ01BA99

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O florfenicol é um antibiótico sintético de largo espectro, ativo contra a maioria das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas isoladas de animais domésticos. O florfenicol atua por inibição da síntese proteica ao nível do ribossoma e é bacteriostático. Ensaio laboratoriais demonstraram que o florfenicol é ativo contra as bactérias patogénicas mais frequentemente implicadas nas doenças respiratórias dos bovinos, incluindo *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.

O florfenicol é considerado um agente bacteriostático, mas estudos *in vitro* com florfenicol demonstraram uma atividade bactericida contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.

A atividade bactericida do florfenicol foi caracterizada como sendo dependente do tempo, contra os três agentes patogénicos-alvo, com a possível exceção do *H. somni*, o qual se verificou ser dependente da concentração.

Durante o Programa de Monitorização da Sensibilidade ao florfenicol (2000-2003) foi colhido um total de 487 isolados de *Mannheimia haemolytica*, 522 isolados de *Pasteurella multocida* e 25 isolados de *Histophilus somni*. Os valores de CMI variaram entre <0,12 e 2 µg/ml para *M. haemolytica* (CMI₉₀ = 1µg/ml), entre <0,12 e 2 µg/ml para *P. multocida* (CMI₉₀ = 0,50 µg/ml) e entre 0,12 e 0,5 µg/ml para *H. somni*. As concentrações mínimas inibitórias foram determinadas pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) para os agentes patogénicos respiratórios bovinos, tal como se segue:

Agente Patogénico	Concentração no disco de florfenicol (µg)	Diâmetro (mm)			CMI (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

Não existem *breakpoints* estabelecidos para o *Mycoplasma bovis* nem foram padronizadas técnicas de cultura pelo CLSI. Apesar de uma redução na carga do agente patogénico *Mycoplasma bovis*, o *Mycoplasma bovis* pode não ser totalmente eliminado dos pulmões após o tratamento com o medicamento veterinário.

Os únicos mecanismos de resistência ao cloranfenicol que se sabe terem relevância clínica significativa são a inativação mediada pela acetiltransferase do cloranfenicol e a resistência pelas bombas de efluxo. Destes, apenas uma parte da resistência mediada pelas bombas de efluxo poderá também conferir resistência ao florfenicol e como tal ter o potencial para ser afetado pelo uso de florfenicol nos animais. A resistência ao florfenicol nos agentes patogénicos alvo foi reportada em raras ocasiões, tendo sido associada com as bombas de efluxo e a presença do gene *floR*.

A flunixin meglumina é um anti-inflamatório não esteroide com atividade analgésica e antipirética. A flunixin meglumina atua como inibidor reversível não seletivo da ciclo-oxigenase (ambas as formas COX 1 e COX 2), uma importante enzima da cascata do ácido araquidónico, a qual é responsável pela conversão do ácido araquidónico em endoperóxidos cíclicos. Consequentemente, a síntese dos eicosanoides, importantes mediadores do processo inflamatório, envolvidos na pirexia central, perceção da dor e inflamação tecidual, é inibida. Através dos seus efeitos na cascata do ácido araquidónico, a flunixin inibe também a produção de tromboxano, um potente pró-agregador plaquetário e vasoconstritor, o qual está relacionado com a coagulação sanguínea. A flunixin exerce

um efeito antipirético pela inibição da síntese da prostaglandina E2 no hipotálamo. Apesar da flunixinina não ter um efeito direto nas endotoxinas após estas terem sido produzidas, reduz a produção de prostaglandinas e consequentemente reduz os vários efeitos da cascata das prostaglandinas.

As prostaglandinas são parte de um complexo processo envolvido no desenvolvimento do choque endotóxico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração do medicamento veterinário na dose recomendada de 40mg/kg de florfenicol por via subcutânea mantém um nível plasmático de eficácia nos bovinos acima de uma CMI₉₀ de 1 µg/mL durante aproximadamente 36 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}), de aproximadamente 9,9 µg/ml, ocorre aproximadamente 8 horas (T_{max}) após a administração.

Após a administração do medicamento veterinário na dose recomendada de 2,2 mg/kg por via subcutânea é alcançado o pico de concentração plasmática de flunixinina de 2,8 µg/ml, após 1 hora.

A ligação do florfenicol às proteínas é de aproximadamente 20% e para a flunixinina > 99%. O nível de eliminação dos resíduos do florfenicol pela urina é de aproximadamente 68% e pelas fezes, de aproximadamente 8%. O nível de eliminação dos resíduos de flunixinina pela urina é de aproximadamente 34% e pelas fezes, de aproximadamente 57%.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Propilenoglicol (E 1520)
N-metil-2 -pirrolidona
Ácido cítrico anidro
(Macrogol 300)

6.2 Incompatibilidades principais

Não misturar com qualquer outro medicamento veterinário.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não congelar. Proteger do gelo.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

- 100 ml e 250 ml
- Frasco de vidro Tipo I
- Tampa de bromobutilo

- Cápsula de alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD Animal Health, Lda.
Edifício Vasco da Gama, n° 19
Quinta da Fonte, Porto Salvo
2770-192 Paço de Arcos

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

016/01/07RFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 15 junho 2007.
Data da última renovação: 16 março 2011.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Novembro 2020.