

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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:

Flunixinina 16,5 mg equivalente a 27,4 mg como flunixinina meglumina

Florfenicol 300,0 mg

Excipientes:

Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes	Composição quantitativa, se esta informação for essencial para a administração adequada do medicamento veterinário
N-metil-2-pirrolidona	250,0 mg
Propilenoglicol (conservante antimicrobiano) E 1520	150,0 mg
Ácido cítrico anidro	
Macrogol 300	

Solução límpida, de cor amarelo-clara a amarelo-palha.

3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

3.1 Espécies-alvo

Bovinos

3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

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

3.3 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 em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

3.4 Advertências especiais

Não existentes.

3.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade de bactérias isoladas do animal. Se tal 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 potencialmente nefrotóxicos deve ser evitada.

A administração diária repetida tem sido associada com erosão da mucosa abomasal nos vitelos pré-ruminantes. 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.

A flunixinina é tóxica para aves necrófagas. Não administrar a animais suscetíveis de entrar na cadeia alimentar da fauna selvagem. Em caso de morte ou abate de animais tratados, assegurar que estes não são disponibilizados à fauna selvagem.

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

Devem ser tomadas precauções para evitar a autoinjeção accidental.

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

Lavar as mãos após utilização.

Estudos laboratoriais em coelhos e ratos com o excipiente N-metil pirrolidona demonstraram evidência de efeitos fetotóxicos. Mulheres em idade fértil, mulheres grávidas ou mulheres que suspeitam estar grávidas devem administrar o medicamento veterinário com especial cuidado para evitar a autoinjeção accidental.

Precauções especiais para a proteção do ambiente:

Não aplicável.

3.6 Eventos adversos

Bovinos:

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):	Tumefação no local de injeção ¹
Muito raros (<1 animal / 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas):	Reação anafilática ²

¹ palpável 2-3 dias após a administração subcutânea. A duração da tumefação no local de injeção é, em média, de 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.

² estas reações podem ser fatais.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. As notificações devem ser enviadas, de preferência por um médico veterinário, ao titular da Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade nacional competente através do sistema nacional de farmacovigilância veterinária. Para obter informações de contacto, consulte também a secção 16 do Folheto Informativo.

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

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação, lactação ou em animais destinados à reprodução. Os estudos de laboratório efetuados em coelhos e ratos com o excipiente N-metil pirrolidona revelaram a ocorrência de efeitos fetotóxicos. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

A utilização concomitante de outras substâncias ativas com elevada taxa de ligação proteica pode competir pela ligação com a flunixina 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.

3.9 Posologia e via de administração

Administração subcutânea.

Administrar 40 mg/kg de florfenicol e 2,2 mg/kg de flunixina (2 ml/15 kg de peso corporal) numa única injeção.

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 do medicamento veterinário, a flunixina, 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 continuado 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 uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível.

3.10 Sintomas de sobredosagem (e, quando aplicável, procedimentos de emergência e antídotos)

Estudos de sobredosagem nas espécies-alvo com 3 vezes a duração do tratamento 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.

3.11 Restrições especiais de utilização e condições especiais de utilização, incluindo restrições à utilização de medicamentos veterinários antimicrobianos e antiparasitários, a fim de limitar o risco de desenvolvimento de resistência

Não aplicável.

3.12 Intervalos de segurança

Carne e vísceras: 46 dias.

Leite: Não é autorizada a administração a fêmeas produtoras de leite para consumo humano. Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Código ATCvet: QJ01BA99

4.2 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 bacteriana ao nível do ribossoma e é bacteriostático. Ensaios 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*, para o qual a atividade 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 *M. haemolytica*, 522 isolados de *P. multocida* e 25 isolados de *H. somni*. Os valores de CMI variaram entre <0,12 e 2 µg/ml para *M. haemolytica* (CMI₉₀ = 1 µg/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*. Os *breakpoints* foram determinados 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 afetada 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 flunixina meglumina é um anti-inflamatório não esteroide com atividade analgésica e antipirética. A flunixina 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, percepção da dor e inflamação tecidual, é inibida. Através dos seus efeitos na cascata do ácido araquidónico, a flunixina inibe também a produção de tromboxano, um potente pró-agregador plaquetário e vasoconstritor, que é libertado durante a coagulação sanguínea. A flunixina exerce um efeito antipirético pela inibição da síntese da prostaglandina E2 no hipotálamo. Apesar de a flunixina 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 complexos processos envolvidos no desenvolvimento do choque endotóxico.

4.3 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 50 horas e acima de uma CMI₉₀ de 2 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 de flunixina por via subcutânea, é alcançado o pico de concentração plasmática de 2,8 µg/ml, após 1 hora.

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

Impacto Ambiental

A flunixinina é tóxica para as aves necrófagas, embora a baixa exposição prevista represente um baixo risco.

5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

5.1 Incompatibilidades principais

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

5.2 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.

5.3 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar. Proteger do gelo.

5.4 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frascos de vidro tipo I fechados com tampas de bromobutilo e cápsulas de alumínio.

Caixa de cartão contendo frasco de 100 ml

Caixa de cartão contendo frasco de 250 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis ao medicamento veterinário em causa.

6. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD Animal Health, Lda.

7. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

016/01/07RFVPT

8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 15/06/2007

9. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

06/2023

10. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia [Union Product Database](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).