

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Spiroflunixin 300 mg/ml + 16,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancje czynne:

Florfenikol 300,0 mg

Fluniksyna 16,5 mg

(jako fluniksyna z meglumina)

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Glikol propylenowy (E1520)	150,0 mg
N-metylopirolidon	250,0 mg
Kwas cytrynowy	-
Makrogol 300	-

Klarowny, żółty roztwór bez widocznych cząstek.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie zakażeń układu oddechowego powodowanych przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* i *Histophilus somni* z towarzyszącą gorączką.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u dorosłych buhajów przeznaczonych do rozrodu.

Nie stosować u zwierząt z chorobami wątroby lub nerek.

Nie stosować w przypadku istnienia ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego lub w przypadkach, w których występują oznaki zaburzonej hemostazy.

Nie stosować u zwierząt z chorobami serca.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancje czynne lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Wykazano oporność krzyżową pomiędzy florfenikolem i chloramfenikolem. Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego należy starannie rozważyć, jeśli badania lekowrażliwości wykazały oporność na florfenikol i inne amfenikole, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona. Nie ma możliwości eradykacji bakterii *Mycoplasma bovis*. Pomimo zmniejszenia

nasilenia zakażenia *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma bovis* może nie zostać całkowicie wyeliminowana z płuc po leczeniu weterynaryjnym produktem leczniczym.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie produktu powinno opierać się na identyfikacji i badaniu lekowrażliwości docelowych patogenów. Jeżeli nie jest to możliwe, terapia powinna się opierać na danych epidemiologicznych i wiedzy na temat lekowrażliwości bakterii docelowych na poziomie gospodarstwa i na poziomie lokalnym lub regionalnym. Podczas stosowania produktu należy uwzględnić oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące leków przeciwdrobnoustrojowych. Stosowanie produktu niezgodne z zaleceniami podanymi w ChWPL może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na florfenikol.

Antybiotyk stwarzający niższe ryzyko selekcji oporności na produkty przeciwdrobnoustrojowe (niższa kategoria AMEG, AMEG - Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group) powinien być stosowany w leczeniu pierwszego rzutu, gdy badanie lekowrażliwości sugeruje prawdopodobną skuteczność tego podejścia.

Unikać stosowania u zwierząt odwodnionych, hipowolemicznych lub z niedociśnieniem ponieważ istnieje potencjalne ryzyko zwiększonej toksyczności nerkowej.

Należy unikać jednoczesnego podawania leków potencjalnie nefrotoksycznych.

Wielokrotne, codzienne podawanie produktu było związane z nadżerkami trawieńca u cieląt przed wyksztalceniem się przedżołądków. Produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego nie było badane u cieląt w wieku 3 tygodni i młodszych.

Fluniksyna jest toksyczna dla ptaków padlinożernych. Nie podawać zwierzętom przeznaczonym do włączenia w łańcuch pokarmowy dzikiej fauny. W przypadku śmierci, uboju lub eutanazji leczonych zwierząt należy upewnić się, że nie będą one stanowiły pokarmu dzikiej fauny.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia samoiniekcji. Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Produkt może powodować reakcje nadwrażliwości. Osoby o znanej nadwrażliwości na glikol propylenowy i glikole polietylenowe powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

W badaniach laboratoryjnych na królikach i szczurach z zastosowaniem substancji pomocniczej N-metylopirolidonu wykazano cechy działania szkodliwego dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym, kobiety w ciąży lub kobiety, u których podejrzewa się ciążę, powinny stosować ten weterynaryjny produkt leczniczy z zachowaniem szczególnej ostrożności, aby uniknąć przypadkowego samowstrzyknięcia. Kobiety w ciąży, podejrzewające ciążę lub planujące zajść w ciążę nie powinny podawać weterynaryjnego produktu leczniczego.

Po zastosowaniu umyć ręce.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Reakcje anafilaktyczne ¹
---	-------------------------------------

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Obrzęk w miejscu iniekcji ² , podrażnienie w miejscu iniekcji ³
--	---

¹ czasami śmiertelne

² Staje się wyczuwalny 2-3 dni po iniekcji. Czas trwania wahał się od 15 do 36 dni po wstrzyknięciu.

³ Łagodne do średniego podrażnienie tkanki podskórnej. Zmiany w niżej położonych mięśniach odnotowano tylko w kilku przypadkach. Do 56 dni po podaniu, nie zaobserwowano żadnych poważnych zmian, które wymagałyby wycięcia podczas uboju.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesyłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego u bydła w czasie ciąży, laktacji lub u zwierząt przeznaczonych do hodowli nie zostało określone. W badaniach laboratoryjnych na królikach i szczurach z zastosowaniem substancji pomocniczej N-metylopirolidonu wykazano cechy działania szkodliwego dla płodu.

Produkt należy stosować jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Płodność:

Nie stosować u dorosłych buhajów przeznaczonych do rozrodu (patrz punkt 3.3).

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie innych substancji czynnych o wysokim stopniu wiązania z białkami może prowadzić do konkurencji z fluniksą o wiązanie z białkami, a w konsekwencji do toksycznego działania. Wcześniejsze stosowanie innych substancji przeciwzapalnych może prowadzić do nasilenia lub wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych i w związku z tym stosowanie tego typu leków należy zakończyć co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia. Czas ten, powinien jednak uwzględniać właściwości farmakokinetyczne wcześniej zastosowanych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Weterynaryjny produkt leczniczy nie może być podawany równocześnie z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami. Owrzodzenie przewodu pokarmowego może być nasilone przez kortykosteroidy u zwierząt, którym podawano NLPZ.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie podskórne.

40 mg/kg florfenikolu oraz 2,2 mg/kg fluniksyny (2 ml/15 kg masy ciała) podawane w pojedynczej iniekcji podskórnej. Objętość dawki podawanej w każdym miejscu wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 10 ml.

Zaleca się leczenie zwierząt we wczesnym stadium choroby i ocenę efektu działania 48 godzin po podaniu leku. Składnik przeciwzapalny zawarty w weterynaryjnym produkcie leczniczym, fluniksyna, może maskować słabą odpowiedź bakteriologiczną na florfenikol przez pierwsze 24 godziny po iniekcji. Jeśli objawy ze strony układu oddechowego utrzymują się lub nasilają oraz w przypadku nawrotu choroby, należy zmienić leczenie stosując inny antybiotyk i kontynuować do ustąpienia objawów klinicznych.

Iniekcja powinna być wykonywana wyłącznie w kark. Przetrzeć korek przed pobraniem każdej dawki. Stosować suche, sterylne igły i strzykawki.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Dla fiolki o pojemności 100 ml: Korek może być bezpiecznie nakłuty do 20 razy.

Dla fiolki o pojemności 250 ml: Korek może być bezpiecznie nakłuty do 40 razy.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Badania dotyczące przedawkowania u gatunku docelowego przy prowadzeniu leczenia przez okres 3 razy dłuższy od zaleconego, w grupach przyjmujących dawki 3 i 5 razy przekraczające zalecaną, wykazały obniżenie spożycia paszy. Obniżenie masy ciała obserwowano u zwierząt otrzymujących dawkę 5 razy przekraczającą zalecaną (wtórnie do obniżenia spożycia paszy). Zmniejszenie ilości spożywanej wody obserwowano w grupie przekraczającej 5 razy dawkę zalecaną. Działanie drażniące tkanki zwiększa się wraz ze wzrostem objętości iniekcji. Leczenie 3 razy przekraczające zalecaną długość terapii było związane z zależnymi od wielkości dawki uszkodzeniami trawieńca o charakterze nadżerek i owrzodzeń.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Tkanki jadalne: 46 dni.

Mleko: Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed spodziewanym porodem.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01BA99

4.2 Dane farmakodynamiczne

Florfenikol jest syntetycznym antybiotykiem o szerokim spektrum działania, skutecznym przeciwko większości Gram-dodatnich i Gram-ujemnych bakterii, izolowanych od zwierząt domowych. Działanie florfenikolu polega na hamowaniu bakteryjnej syntezy białka na poziomie rybosomalnym i jest to działanie bakteriostatyczne. Badania laboratoryjne wykazały skuteczność florfenikolu przeciwko najczęściej izolowanym patogenom bakteryjnym w przebiegu chorób układu oddechowego bydła, które obejmują *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Florfenikol jest uważany za czynnik bakteriostatyczny, jednakże przeprowadzone badania *in vitro* wykazały działanie bakteriobójcze przeciw *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*. Działanie bakteriobójcze florfenikolu zostało scharakteryzowane jako czasozależne przeciw trzem docelowym patogenom z możliwym wyjątkiem dla *H. somni*, gdzie obserwowano zależność od stężenia.

Stężenia graniczne zostały ustalone dla patogenów układu oddechowego bydła przez CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) w 2018 następująco:

Patogen	MIC (µg/ml)
---------	-------------

	Stężenie florfenikolu w krążku (µg)	S	I	R
<i>M. haemolytica</i> <i>P. multocida</i> <i>H. somni</i>	30	≤ 2	4	≥ 8

Nie ma ustalonych stężeń granicznych dla *Mycoplasma bovis*, a techniki hodowli nie zostały ustandaryzowane przez CLSI. Może wystąpić oporność krzyżowa z chloramfenikolem. Jedynymi znanymi mechanizmami oporności na chloramfenikol, o których wiadomo, że mają znaczenie kliniczne to inaktywacja za pośrednictwem CAT (acetylotransferazy chloramfenikolu), działanie pompy efluksowej i metylotransferazy RNA. Spośród nich jedynie działanie pompy efluksowej może mieć związek z możliwym powstawaniem oporności na florfenikol i potencjalnie może podlegać wpływowi stosowania florfenikolu u zwierząt. Oporność na florfenikol u docelowych patogenów była stwierdzana rzadko i miała związek z pompą efluksową i obecnością genu *floR*.

Fluniksyna z meglumina jest NLPZ o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Fluniksyna z meglumina działa jako odwracalny, nieselektywny inhibitor cyklooksygenazy (zarówno formy COX 1, jak i COX 2), ważnego enzymu w cyklu kaskady kwasu arachidonowego, który jest odpowiedzialny za przekształcanie kwasu arachidonowego do cyklicznych endoperoksydaz. W konsekwencji synteza eikozanoidów, ważnych mediatorów procesu zapalnego związanego z gorączką centralną, percepcją bólu i stanem zapalnym tkanek, jest zahamowana. Przez wpływ na kaskadę kwasu arachidonowego, fluniksyna hamuje również produkcję tromboksanu, silnego proagregatora płytek krwi oraz czynnika powodującego obkurczanie naczyń krwionośnych, który jest uwalniany podczas krzepnięcia krwi. Fluniksyna wywiera działanie przeciwgorączkowe poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn E2 w podwzgórzu. Chociaż fluniksyna nie ma bezpośredniego wpływu na endotoksyny po ich wytworzeniu, zmniejsza produkcję prostaglandyn, a tym samym zmniejsza wiele skutków kaskady prostaglandyn. Prostaglandyny są częścią złożonych procesów związanych z rozwojem wstrząsu endotoksycznego.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Podawanie weterynaryjnego produktu leczniczego drogą podskórną w zalecanej dawce 40 mg/kg florfenikolu utrzymywało efektywny poziom w osoczu bydła powyżej MIC90 wynoszący 1 mikrogram/ml przez około 50 godzin i powyżej MIC90 wynoszący 2 mikrogramy/ml przez około 36 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynoszące około 9,9 mikrograma/ml wystąpiło po około 8 godzinach (T_{max}) od podania dawki. Po podaniu weterynaryjnego produktu leczniczego drogą podskórną w zalecanej dawce 2,2 mg/kg fluniksyny, szczytowe stężenie w osoczu wynoszące 2,8 mikrograma/ml osiągnięto po 1 godzinie. Wiązanie florfenikolu z białkami wynosi około 20% a w przypadku fluniksyny >99%. Stopień eliminacji pozostałości florfenikolu w moczu wynosi około 68%, a w kale około 8%. Stopień eliminacji pozostałości fluniksyny w moczu wynosi około 34%, a w kale około 57%.

Wpływ na środowisko

Fluniksyna jest toksyczna dla ptaków padlinożernych, aczkolwiek przewiduje się niskie narażenie, prowadzące do niskiego ryzyka.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 26 miesięcy
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka z COEX (Polipropylen (PP)/warstwa klejąca/alkohol etylowy (EVOH)/warstwa klejąca/PP) zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej typu I i aluminiowym kapslem z plastikową pokrywką.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 100 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 250 ml

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Przedsiębiorstwo Wielobranżowe Vet-Agro Sp. z o.o.

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).