

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Resflor<sup>®</sup> ad us. vet., solution injectable pour bovins

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient:

### Substances actives:

Florfénicol 300.0 mg

Flunixin (sous forme de flunixin méglumine) 16.5 mg

### Excipients:

Propylèneglycol (E1520) 150.0 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Liquide limpide, jaune clair à couleur paille

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Espèces cibles

Bovins

### 4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement des infections des voies respiratoires accompagnées de fièvre, causées par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ou *Histophilus somni*.

En plus, un traitement avec Resflor<sup>®</sup> ad us. vet. réduit les symptômes clinique du pneumonie chez les veaux avec une participation prouvant de *Mycoplasma bovis*.

### 4.3 Contre-indications

Ne pas employer chez les taureaux d'élevage.

Ne pas utiliser chez les animaux qui souffrent de maladies rénales ou hépatiques.

Ne pas utiliser en cas de risque d'hémorragie gastro-intestinale ou si l'on suspecte une altération de l'hémostase.

Ne pas employer chez les animaux atteints de maladies cardiaques.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à un principe actif ou à un autre composant.

### 4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

### 4.5 Précautions particulières d'emploi

#### Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Eviter d'administrer le produit à des animaux souffrant de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotonie, car le risque de toxicité rénale augmente. Eviter d'administrer simultanément des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Resflor<sup>®</sup> ad us. vet. ne doit être administré qu'après confirmation bactériologique du diagnostic et antibiogramme des agents pathogènes impliqués.

L'innocuité de ce produit chez les animaux de moins de 3 semaines n'a pas été démontrée.

Plusieurs administrations quotidiennes chez des veaux ne ruminant pas encore ont été associées à des érosions de la caillette. C'est pourquoi Resflor<sup>®</sup> ad us. vet. ne devrait être utilisé qu'avec prudence dans ce groupe d'âge.

#### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Faire particulièrement attention lors de la manipulation du médicament afin d'éviter une auto-injection par inadvertance.

Se laver les mains après l'emploi.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

L'administration sous-cutanée du produit peut causer des enflures palpables dans les 2 à 3 jours qui suivent l'injection. Ces enflures ont perduré 15 à 36 jours aux points d'injection et étaient généralement liées à une irritation minime ou légère de l'hypoderme. Une extension au tissu musculaire inférieur n'a été observée que dans des cas isolés. 56 jours après l'administration, plus aucune altération importante nécessitant d'être éliminée à l'abattage n'a été observée.

L'irritation des tissus augmente proportionnellement au volume d'injection.

#### **4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte**

L'effet du florfenicol sur la fertilité et sur la gestation des bovins n'a pas été étudié. N'utiliser qu'après estimation du rapport risques/bénéfices par le vétérinaire traitant.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Les substances administrées simultanément qui possèdent également un potentiel élevé de liaison aux protéines peuvent concurrencer la flunixin et avoir ainsi des effets toxiques.

Un traitement préalable avec d'autres substances anti-inflammatoires peut conduire à une augmentation ou une amplification des effets indésirables.

C'est pourquoi il est recommandé de respecter une pause d'au moins 24 heures après l'administration de telles substances avant de commencer le traitement. Pour cette pause, il est conseillé de tenir compte des propriétés pharmacocinétiques des médicaments utilisés auparavant.

Le produit ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou avec des glucocorticostéroïdes. Les corticostéroïdes peuvent en effet aggraver les ulcères gastro-intestinaux des animaux traités par AINS.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Administer 40 mg/kg de florfenicol et 2.2 mg/kg de flunixin (= 2 ml / 15 kg de poids vif) en une seule injection sous-cutanée.

Il est recommandé de ne pas injecter plus de 10 ml au même point d'injection.

Ne pratiquer l'injection que dans la région du cou.

Avant chaque prélèvement, nettoyer le bouchon en caoutchouc et utiliser une seringue et une aiguille sèches et stériles.

Pour permettre un dosage correct et éviter tout sous-dosage, il est important de déterminer le poids vif de l'animal le plus précisément possible.

Il est recommandé de traiter les animaux au stade précoce de la maladie et d'évaluer l'effet du traitement 48 heures après l'injection. Le principe anti-inflammatoire de Resflor<sup>®</sup> ad us. vet., la flunixin, peut occulter d'éventuelles résistances au florfenicol pendant les premières 24 heures qui suivent l'injection. Si les symptômes cliniques de l'affection respiratoire perdurent, empirent ou si une rechute se produit, il est recommandé de poursuivre le traitement avec un autre antibiotique, jusqu'à rémission des symptômes.

#### 4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Les études réalisées à 3 fois la durée recommandée chez les bovins ont montré une diminution de la consommation alimentaire dans les groupes recevant 3 et 5 fois la dose thérapeutique. Une diminution du poids vif a été observée dans le groupe recevant 5 fois la dose (secondairement à la diminution de la consommation alimentaire). Une diminution de consommation hydrique a été observée dans le groupe recevant 5 fois la dose.

L'irritation des tissus augmente avec le volume d'injection.

Un traitement pendant trois fois la durée recommandée a été associé aux lésions érosives et ulcératives liées à la dose au niveau de la caillette.

#### 4.11 Temps d'attente

Tissus comestibles: 46 jours

Ne pas utiliser chez les vaches en lactation dont le lait est destiné à la consommation humaine.

Les vaches gestantes et les génisses destinées à fournir du lait pour la consommation humaine ne doivent pas être traitées pendant les deux mois qui précèdent la date prévue pour le vêlage.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Antibactériens à usage systémique, Amphénicoles, associations

Code ATCvet: QJ01BA99

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le florfénicol est un antibiotique de synthèse à large spectre, efficace contre la plupart des bactéries grampositives et gramnégatives isolées chez les animaux domestiques. L'effet bactériostatique du florfénicol repose sur l'inhibition de la protéosynthèse bactérienne au niveau ribosomal. Des essais *in-vitro* ont montré que le florfénicol agissait contre les bactéries les plus fréquemment isolées chez les bovins atteints d'affections des voies respiratoires, comme *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*.

Le florfénicol est reconnu comme bactériostatique. Mais les essais en laboratoire ont montré que le florfénicol avait également un effet bactéricide contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*).

L'effet bactéricide du florfénicol contre les trois agents pathogènes cibles dépend essentiellement de la durée d'interaction, bien que l'on ait observé une possible corrélation avec la concentration pour *H. somni*.

Dans le cadre du programme de monitoring des résistances au florfénicol (2000 - 2003), un total de 487 souches de *Mannheimia haemolytica*, 522 *Pasteurella multocida* et 25 *Histophilus somni* ont été isolées.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) étaient comprises entre < 0.12 et 2 µg/ml pour *M. haemolytica* (CMI<sub>90</sub> = 1 µg/ml), entre < 0.12 et 2 µg/ml pour *P. multocida* (CMI<sub>90</sub> = 0.5 µg/ml) et entre 0.12 et 0.5 µg/ml pour *H. somni*. Les valeurs limites ont été fixées comme suit par le CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute):

Agents pathogènes	Plaquettes de test Florfénicol Concentration (µg)	Diamètre du halo d'inhibition (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

Pour *Mycoplasma bovis*, il n'existe pas de seuils cliniques reconnus, ni de techniques de culture standardisées par le CLSI. Il est possible que, même s'il diminue la charge infectieuse, un traitement avec ce médicament ne suffise pas à éliminer totalement *Mycoplasma bovis* des poumons.

Les seuls mécanismes à l'origine des résistances au chloramphénicol dont on connaît l'importance clinique significative sont l'inactivation enzymatique par une chloramphénicol-acétyltransférase (CAT) et les systèmes de pompes d'efflux. De tous ces mécanismes, seules certaines pompes d'efflux induisent également une résistance au florfenicol et peuvent donc jouer un rôle dans l'emploi de ce produit chez les animaux.

Jusqu'ici, on rapporte peu de cas de résistances au florfenicol chez les agents pathogènes cibles; ces résistances étaient en relation avec des pompes d'efflux et avec la présence du gène *floR*.

Des résistances croisées entre phénicolos, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilines et streptogramine A sont connues.

La flunixin-méglumine est un antiphlogistique non stéroïdien à effet analgésique et antipyrétique.

La flunixin-méglumine agit comme un inhibiteur réversible, non sélectif de la cyclooxygénase (COX 1 et COX 2), dont le rôle dans la métabolisation de l'acide arachidonique en endopéroxydes cycliques est capital. Ce mécanisme aboutit à une inhibition de la biosynthèse des eicosanoïdes, qui sont des médiateurs importants de l'inflammation, en grande partie responsables de la fièvre, de la perception des douleurs et de l'inflammation tissulaire. Grâce aux effets de la cascade d'acide arachidonique, la flunixin inhibe également la production de thromboxane, produit lors de la coagulation sanguine et dont l'effet stimule l'agrégation thrombocytaire et la vasoconstriction. L'effet antipyrétique de la flunixin provient de l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine E2 dans l'hypothalamus. Bien que la flunixin n'ait pas d'influence directe sur les endotoxines déjà produites, elle réduit la production de prostaglandines et donc les phénomènes multiples induits par la cascade des prostaglandines. Ces dernières participent aux processus complexes en jeu lors d'un choc endotoxique.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

L'administration sous-cutanée de la dose recommandée de 40 mg/kg de florfenicol permet de maintenir une concentration plasmatique efficace supérieure à la CMI<sub>90</sub> de 1 µg/ml pendant 50 heures environ et supérieure à la CMI<sub>90</sub> de 2 µg/ml pendant 36 heures environ. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) était d'environ 9.9 µg/ml et a été atteinte environ 8 heures après l'administration du produit (T<sub>max</sub>).

Après administration sous-cutanée de la dose recommandée de 2.2 mg/kg, le taux plasmatique maximal de flunixin, soit 2.8 µg/ml, a été mesuré après 1 heure. La liaison du florfenicol aux protéines s'élève à environ 20% et dépasse 90% pour la flunixin.

Le taux d'élimination des résidus de florfenicol est d'environ 68% dans l'urine et d'environ 8% dans les fèces. Le taux d'élimination des résidus de flunixin est d'environ 34% dans l'urine et d'environ 57% dans les fèces.

## 6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Propylèneglycol (E1520)  
N-Méthylpyrrolidone  
Acide citrique anhydre  
Macrogol 300

### 6.2 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

### **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 24 mois  
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 28 jours

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Ne pas congeler.

### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacon verre type I avec bouchon bromobutyl et capsule aluminium  
Présentation:  
Flacon de 100 ml

### **6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MSD Animal Health SARL  
Werftstrasse 4  
6005 Lucerne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Swissmedic 58552 001 100 ml  
Catégorie de remise B: remise sur ordonnance vétérinaire

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 24.03.2010  
Date du dernier renouvellement: 25.09.2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

19.12.2019

## **INTERDICTION DE VENTE; DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.