

Volim disati zdravo.

• • Floron®

fluorfenikol
antibiotik

Snagom do zdravlja, zdravljem do snage!



za uporabu u veterinarskoj medicini

otopina za injekcije

otopina za peroralnu primjenu

premik za pripremu ljekovite krmne smjese



Naša inovativnost i znanje posvećeni su zdravlju. Zbog toga naša odlučnost, ustrajnost i iskustvo zajedno doprinose jednom cilju – razvoju djelotvornih i neškodljivih proizvoda vrhunske kakvoće.

Sadržaj

1. Uvod: Pregled pneumopatija – KRBS (Kompleks respiratorne bolesti svinja) ¹	3
2. Pneumopatije u goveda – KRBG (Kompleks respiratorne bolesti goveda) ²	5
3. Bakterioze u riba – Bakterijske bolesti u uzgoju riba	8
4. Bakterijske bolesti peradi	8
5. Profil proizvoda	9
6. Antimikrobna aktivnost	12
7. Farmakološki oblici, način primjene, doziranje i indikacije	14
8. Farmakologija	16
9. Klinička učinkovitost	19
10. Sažetak	23
11. Literatura	24

¹ Complex swine respiratory disease (SRD)

² Bovine respiratory disease complex (BRD)

1. Kompleks respiratorne bolesti svinja

Kompleks respiratorne bolesti svinja (KRBS) – (Complex swine respiratory disease; SRD), etiologija.

Kompleks RBS obično uključuje mješovite infekcije virusnih i bakterijskih patogena koji zajedno, sinergijski generiraju specifične patološke promjene, morbiditet, poremećaje performansi, i/ili mortalitet u svinja. Neki mikrobi su "inicijatori" KRBS uspostavljanjem početne, primarne infekcije, koja stvara priliku za naknadne sekundarne uzročnike ("oportunisti"), koji dodatno pogoršavaju patološke učinke.

Uobičajeni virusni patogeni koji pridonose KRBS uključuju:

- *PRRSV* (virus svinjskog reproduktivnog i respiratornog sindroma) (primarni uzročnik);
- *SIV* (virus svinjske gripe) (primarni uzročnik);
- *SCV2* (svinjski cirkovirus tip 2) (primarni uzročnik).

Glavni bakterijski patogeni uključeni u KRBS su:

- *Mycoplasma hyopneumoniae* (primarni uzročnik);
- *Pasteurella multocida* (sekundarni uzročnik);
- *Streptococcus suis* (sekundarni uzročnik);
- *Hemophilus parasuis* (sekundarni uzročnik);
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) (sekundarni uzročnik);
- *Actinobacillus suis* (sekundarni uzročnik);
- *Salmonella choleraesuis* (sekundarni uzročnik);
- *Bordetella bronchiseptica* (sekundarni uzročnik).

Najčešći sekundarni uzročnik u KRBSu je *P. multocida*, čiji se toksikogeni sojevi smatraju posebno odgovornim za smanjenje produktivnosti svinja. Osim toga, toksikogene sojeve *P. multocida* svrstavamo kao središnji etiološki čimbenik za atrofični rinitis. Mnogi veterinarski stručnjaci smatraju *M. hyopneumoniae* najraširenijim respiratornim patogenom u svijetu, vrlo često predisponirajućim faktorom za svinje za sekundarne patogene, kao i pojačivačem učinaka primarnih uzročnika.

Iako nisu svi KRBS patogeni prisutni u svakom stadu, svaki patogen može biti važan čimbenik u procesu bolesti, a bolest se i dalje razvijati s negativnim promjenama u tijeku proizvodnje. KRBS obično utječe na sve faze proizvodnje, s najviše izravnih učinaka u fazama porasta – do zaključno finalnog tova. Negativni financijski učinak respiratorne bolesti može doseći i više od € 10 po grlu, kao rezultat smanjenog prosječnog dnevnog prirasta, povećanog mortaliteta, smanjenja broja svinja prodanih na tržištu, i troška liječenja oboljelih svinja.¹

Kontrola Komplexa respiratorne bolesti u svinja (KRBS)

Praktična i djelotvorna kontrola programa KRBS mora rješavati više čimbenika, kao što su isplativost (cijena koštanja), dobrobiti životinja i interesa potrošača (kao što su sigurnost hrane i rezistencija na antibiotike). Temeljna strategija većine programa kontrole bolesti je da su virusni inicijatorni patogeni pod kontrolom, tako da sekundarna bakterijska flora ne postane važniji problem. Stručnjaci na farmi moraju prepoznati dali su brojni zarazni patogeni prisutni u interakciji unutar stada, proizvodnog tijeka, odnosno sustava.

Kada veterinari shvate i utvrde koji uzročnici cirkuliraju u stadu, provedbom programa kontrole može se pokušati izbjeći kliničko izbijanje bolesti – na najmanju moguću mjeru.

Ovisno o involviranim patogenima, obično nekoliko širih pristupa problemu biva razvijeno u složenu strategiju kontrole RBS:

1. eliminacija / iskorjenjivanje patogena;
2. vakcinacija;
3. tretman antibioticima;
4. promjene u smještaju i managementu.

Ti napori moraju se pratiti s dijagnostikom i proizvodnim evidencijama u cilju dobivanja maksimalnog povrata na uložena sredstva i optimizacije proizvodnih performansi svinja.

Kontrola početnog patogena i oportunističkih bakterijskih uzročnika može biti ključni faktor za uspješni management u kompleksu respiratornih bolesti svinja. Kontrola RBS na razini stada često zahtijeva korištenje antimikrobnih lijekova (kao Floron® premiks, ili Floron® otopina za peroralnu primjenu) za smanjenje pritiska infekcije i pojave kliničkih znakova bolesti. Liječenje stada ili dijela populacije može biti primjenjeno u razdobljima potencijalno najvećeg rizika za nastanak bolesti, ili kada morbiditet dosegne određeni prag (npr. oko 10% populacije). Liječenje s potentnim antimikrobnim kemoterapeutikom rezultira smanjenjem smrtnosti i redukcijom širenja bolesti. Isto tako on omogućava razvoj imuniteta (specifični imuni odgovor) tijekom prirodne ekspozicije te održavanje ili čak povećanje proizvodnih performansi.

2. Kompleks respiratorne bolesti goveda – KRBG (Bovine respiratory disease complex; BRD), interdigitalna nekrobaciloza i zarazni keratokonjuktivitis.

Bakterijski patogeni povezani uz Kompleks respiratorne bolesti goveda

Pneumonija je upala tkiva pluća koja rezultira odgovorom životinja na uzročnike zaraze, virus ili bakteriju, ili u većini slučajeva oba. Virus koji mogu izazvati pneumoniju u goveda uključuju: IBR (virus zaraznog bovinerinotraheitisa; herpes virus), BRSV (goveđi respiratorni sincicijski virus), PI3 (goveđi virus parainfluenca 3), i BVD (virus proljeva u goveda). U pravilu infekcija virusom će uzrokovati oštećenje plućnog tkiva i otvoriti vrata bakterijama za daljnje razmnožavanje na obuhvaćenim tkivima.

Oštećenje pluća u obliku lezija od strane bakterijskih uzročnika, je u KRBG temeljni čimbenik iznenadnih uginuća. Četiri glavna bakterijska patogena involvirana u KRBG su oportunistički patogeni inače prisutni u dišnim putevima zdravih goveda, a postaju patogeni kada stresni čimbenici i sekundarne infekcije naruše imunološki sustav. Tri od glavnih bakterijskih patogena (*Mannheimia haemolytica*, *Pasturella multocida* i *Histophilus somni*) često povezani s KRBG su uglavnom osjetljivi na iste vrste antibiotika². Međutim, *Mycoplasma bovis* je više genetički raznolik bakterijski uzročnik uključen u RBG. Ona nema stanične stijenke i stoga nije osjetljiva na neke uobičajene vrste antibiotika, poput penicilina³. Važno je poznavati bakterijske uzročnike uključene u KRBG jer je to od praktične važnosti za izbor i mogućnosti liječenja.

Mannheimia haemolytica

Mannheimia haemolytica (bivšeg naziva *Pasturella haemolytica*) obično je izolirana iz pluća goveda s pneumonijom³. *Mannheimia haemolytica* se sastoji od 12 kapsularnih serotipova, a serotip A1 prisutan je u većini slučajeva upala pluća. Serotip A1 sam može uzrokovati upalu pluća, ali simptome upale pluća je teško ponoviti bez prisutnosti stresa ili virusnih infekcija⁴. Bit u pojavi simptoma bolesti i njihovoj težini u svakom slučaju ovisi o vanjskim negativnim utjecajima te lezijama tkiva koje dozvoljavaju brzi rast *M. haemolyticae* u plućima. Dodatno potenciranje slike pospješuje pad temperature okoliša (ispod 17°C) uz pojačano strujanje zraka (do 2 m/sec) i bitno smanjuje sposobnost životinja da same uklone potencijalne patogene iz ventralnih, apikalnih i kardijalnih režnjeva gdje je tlak kisika najniži i gdje se novopristigli potencijalni patogeni najduže zadržavaju.

Pasturella multocida

Pasturella multocida subsp. multocida zauzima samo jedno mjesto ispod *Mannheimiae haemolyticae* u umiješanost u fatalnim slučajevima KRBG^{3,11}, ali sudjelovanje sojeva *P. multocidae* u KRBG poraslo je u zadnjih nekoliko godina. Prisutnost *P. multocidae* u gornjem respiratornom traktu nije uvijek povezana s bolešću^{12,13}. Nije jasno je li se fakultativno patogena *P. multocida* pretvara u patogena u gusto razvijenoj populaciji, ili ako je pozicija u plućnom okruženju nakon virusne infekcije posebno pogodna za rast više patogenih izolata¹⁵. *P. multocida* ne generira gustoću rasta slično kao *M. haemolytica*⁷, ali isto tako je znano da sojevi uključeni u pneumoniju ne produciraju toksine¹⁶. Ostali faktori virulencije, kao molekule na površini bakterije, mogu biti važne za patogenost *P. multocidae*¹⁶. *Pasturella multocida* je jedini patogen iz kompleksa RBG koji je zoonoza, odnosno zarazna i za ljude. *P. multocida* općenito se prenosi na ljude od strane životinja ugrizom, ogrebotinom ili lizanjem¹⁷.

Histophilis somni

Histophilis somni (nekad naziva *Haemophilus somnus*) obično je izoliran iz pluća goveda s KRBG³. Dodatno, osim što je involviran u KRBG, *H. somni* izaziva neplodnost goveda, pobačaj, septikemije, artritis, miokarditis, i meningoencefalitis¹⁸. Infekcije *H. somni* karakterizira upalna destrukcija krvnih žila¹⁸. Virulencija *H. somni* proizlazi iz molekula ugrađenih na bakterijskoj površini stanice. Primarni faktor virulencije je lipooligosaharid (LOS) koji, zajedno s drugim molekulama na površini stanice, može oponašati površinu eukariotske stanice, te pomaže skrivanje bakterije od goveđeg imunološkog sustava^{18,20}. LOS također može oštetiti stanice endotela i aktiviranje trombocita, uključujući vaskularnu upalu i koagulaciju. Vaskularna upala je dodatno pogoršana sposobnošću *H. somni* da producira histamine²³.

Mycoplasma bovis

Za telad na mlijeku, podaci o učestalosti *M. bovis* su ograničeni. Ova bakterija je predmet opsežnih istraživanja, međutim, njezina primarna uloga u bovinoj bakterijskoj upali pluća je kontroverzna²⁴. *M. bovis* je izolirana čak do 45% u histološki normalnih goveđih pluća²⁵. Nazalna prevlast *M. bovis* u mliječne teladi (kalifornijsko testiranje) do 8 mjeseci starosti bila je 34% u stadima gdje je *M. bovis* povezana s bolešću, prema 6% u neboljelim stadima²⁶. Longitudinalno istraživanje pokazalo je da gotovo sva telad u oboljelim stadima zaraženo s *M. bovis*²⁶. *M. bovis* je također povezana s goveđim mastitisima, artritisa i upalima uha. *M. bovis* je prevladavajući uzrok infekcije uha u junadi²⁸. Artritis i hromost općenito se javljaju nakon prolongirane *M. bovis* infekcije³⁰. Na *M. bovis* treba posumnjati u slučajevima upala pluća na koje nije bilo reakcije na antibiotsko liječenje, pogotovo ako su bili pridruženi simptomi upala uha ili arthritisa³¹. Zbog nedostatka stanične stijenke kod mikoplazmi, β-laktamski antibiotici nisu učinkoviti protiv tih patogena. Isto tako, mikoplazme ne sintetiziraju folnu kiselinu, te su stoga istinski otporne na sulfonamide. Mikoplazme kao razred su uglavnom osjetljivi na lijekove koji ometaju sinteze proteina (tetraciklini, makrolidi, linkosamidi i fluorfenikol) ili DNA (fluorokinoloni) sinteze. Međutim, *M. bovis* je otporna na erythromycin³¹. Za razliku od drugih bakterijskih patogena povezanih s KRBG, *M. bovis* se secernira u mlijeku zaraženih krava. Smatra se da hranjenje teladi nepasteriziranim mlijekom, igra važnu ulogu u prijenosu *M. bovis*³².

Liječenje bakterijske upale pluća

Rano otkrivanje i liječenje RBG je prioritet da se brzo smanji bakterijski utjecaj na zaraženim govedima. Početni klinički znakovi uključuju povišenu temperaturu, iscjedak iz nosa i očiju, hodanje ukočenim korakom, salivaciju i blagi proljev. Ubrzano plitko disanje i kašalj također su rani znakovi. Oboljele životinje često će objesiti svoje glave i izgledaju letargično. Njihova nezainteresiranost za hranu usko je povezana s groznicom i depresijom. Temperatura je visoka (do 42,5°C), konjunktive zažarene, a suzenje obilno. S napredovanjem bolesti dispneja postaje sve teža pa je disanje na otvorena usta izrazito abdominalno a i sluznice postaju cijanotične.

Slučajevi bakterijske upale pluća nastale od KRBG obično se liječe antibioticima, ponekad u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSPUL). Uspjeh liječenja antibioticima ovisi o pravilnom tempiranju i dozi lijeka te osjetljivosti patogenih (e) bakterija (e) na primijenjene antibiotike. Važno je slijediti upute za uporabu i doktrinu veterinarskih smjernica o pravilnom korištenju antimikrobnih kemoterapeutika.

Cijepljenja protiv bakterijskih pneumonija

Postoje odobrena cjepiva i u nekim zemljama dostupna kako bi zaštilili stoku protiv četiri glavna bakterijska patogena uključena u KRBG³⁴. Praksa cijepljenja protiv bakterijskih patogena KRBG je uobičajena, ali u manjoj mjeri nego cijepljenje protiv virusnih KRBG patogena³⁵. Međutim, učinkovitost cijepljenja u sprečavanju ili smanjenju negativnih utjecaja KRBG nije dobro utemeljena³⁶. Nije primjećeno smanjenje bolesti dišnog sustava nakon tretmana mlade teladi cijepljenih s modificiranom-živom *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida* vakcinom³⁷. Stoga cijepljenje treba smatrati samo jednim elementom KRBG prevencije, zajedno s naporima za smanjenje stresa teladi, obaveznim hranjenjem kolostrumom, te higijenom u širem i užem smislu³⁸. Nastambe treba temeljito očistiti i dezinficirati prije uvođenja nove skupine teladi, pribor i opremu očistiti i dezinficirati, održavati higijenu osoblja, postaviti dezinfekcijske barijere, te uništavati insekte, glodavce i druge nametnike (Paziti da je aktivnost dezinficijensa na bakterije i viruse ispitana i da ima potvrđene rezultate od nepristranih znanstvenih institucija).

Interdigitalna nekrobaciloza

Bolest je raširena diljem svijeta. Pojavljuje se sporadično iako može biti endemična na farmama mliječnih i tovnih goveda. Epizootije mogu buknući nakon transporta i miješanja goveda iz različitih sredina ili naglih – nepravilnih uvjeta držanja. Kao uzročnik-izolat na ozljedu traumatske prirode ili maceracije interdigitalnog prostora (vodom, fecesom, mokraćom) primarno ili sekundarno naselit će se *Fusobacterium necrophorum*, a moguće je izolirati i saprofite i/ili fakultativne patogene koji pogoduju upalnoj reakciji. Ako se životinja ne liječi, pada joj mliječnost i/ili tjelesne performanse u tovnih životinja. Teški oblici mogu završiti septicemijom ili toksemijom.

Zarazni keratokonjuktivitis goveda

Rasprostranjena bolest koja uzrokuje gubitke u govedarstvu. Kao primarni uzročnik navodi se *Moraxella bovis* koja nakon adhezije na rožnici izlučuje enzime nakon čega nastaje nekroza rožnice. Pojavljuje se enzooski u uvjetima aglomeriranog držanja u intenzivnoj proizvodnji mesa i mlijeka. Bolest rezultira visokom temperaturom, gubitkom apetita, redukcijom mlijeka i smanjenjem tjelesne mase.

3. Bakterijske bolesti u uzgoju riba

Bakterijske bolesti predstavljaju neke od najznačajnijih izazova u uzgoju riba diljem svijeta³⁹. Furunkuloza, vibrioze, sindrom mlađa kalifornijske pastrve, pseudomonas septikemija, pastereloza, miksobakterioza morskih riba i jersinioza samo su neke od važnijih bakterijskih bolesti koje prate akvakulturne uzgoje u posljednjih nekoliko decenija⁴⁰.

4. Bakterijske bolesti peradi

Intenzivnu peradarsku proizvodnju prati specifična i zahtjevna patologija, koja može uzrokovati ogromne gospodarske štete te dovesti u pitanje uspješnost proizvodnje. Razlog je u biološkoj raznolikosti peradi i specifičnosti proizvodnje koja se odvija sa velikim brojem životinja na malom prostoru. Industrijska proizvodnja zahtjeva maksimalno iskorištenje genetskog potencijala ptica, optimalno korištenje hrane i energetske resursa da bi u što kraćem vremenskom razdoblju proizvela velike količine kvalitetnog animalnog proteina. Ograničavajući momenti su još i tehnološki čimbenici u peradarskoj proizvodnji te stresne situacije ako proizvodni momenti nisu idealno posloženi. Posljedično se javljaju zarazne bolesti, koje rješavamo preventivnim ili kurativnim postupcima, pa tako i bakterioze za koje je fluorfenikol između ostalog i namijenjen.

Za peradarstvo je pripravljena Floron 10% peroralna otopina, širokospektralni antibiotik djelotvoran na *Pasteurella spp*, *Haemophilus spp*, *Salmonella spp*, *Staphylococcus spp*, *Proteus spp*, *Shigella spp*, *E. coli* i neke druge mikroorganizme osjetljive na fluorfenikol.

5. Profil proizvoda

Fluorfenikol, aktivna supstancija amfenikolske skupine proizvoda je visoko lipofilan, osobine koja pojačava penetraciju i koncentracije u tkivima i pomaže lijeku da se široko distribuira u serum, pluća, gastrointestinalni trakt i druga tkiva, ovisno o životinjskoj vrsti.

Fluorfenikol je djelotvoran protiv širokog spektra gram-pozitivnih i gram-negativnih, aerobnih i anaerobnih bakterija izoliranih iz domaćih životinja.

Fizikalna svojstva

Fluorfenikol je neutralna molekula koja ne posjeduje jonizirajuće funkcionalne grupe u pH području između 3 i 9. Topljiv je u polarnim organskim otapalima, a neznatno u vodi. Fluorfenikol ima relativno visoku topivost u mastima što mu pomaže pri pojačanoj distribuciji u tjelesna tkiva. U obliku krutine stabilan je pri povećanim vrijednostima temperature, vlage, svjetlosti i nije higroskopan.

Fluorfenikol je strukturno sličan starijim spojevima iz skupine amfenikola: kloramfenikolu i tiamfenikolu. Uporaba kloramfenikola u kliničkoj veterini zabranjena je zbog potencijalnog izazivanja aplastične anemije u ljudi. Ta se zabrana uporabe u životinja namijenjenih prehrani ljudi proširila svijetom, te je postala istinska potreba za djelotvornim širokospektralnim antibiotikom takvog profila za sigurnu uporabu za liječenje domaćih životinja.

Floron® premiks za pripremu ljekovite krmne smjese prikladan je za umješavanje u klasične krmne smjese ili za peletiranje jer je stabilan pri standardnim uvjetima procesa peletiranja. Testiranje stabilnosti **Floron® premiksa** u praktičnim uvjetima u kompletnoj krmnoj smjesi, provedeno je na temperaturi od 25°C i u otvorenim vrećama pokazalo je da aktivna supstanca nije promijenila vrijednosti sadržaja niti nakon 3 mjeseca skladištenja.

Fluorfenikol, antibiotik širokog spektra, razvijen je za veterinarsku primjenu i kao oralni koncentrat za razređivanje u vodi za piće. Kada se lijek aplicira putem vode za piće, u farmskom okruženju, mnoštvo negativnih varijabli može utjecati na njegovu stabilnost: kao npr. pH vode, sadržaj klora, tvrdoća vode. Negativan utjecaj na smanjenje potencijala aktivnog principa mogu imati i materijali kontejnera, cjevovoda, ventila i sl. Analitička metoda tekuće kromatografije potvrdila je stabilnost **Floron® 100 mg/mL otopine za primjenu u vodi za piće** u režimima normalne uporabe pri 25°C 5, 10 i 24 sata nakon umješavanja. Fluorfenikol je i nakon 24 sata ostao na razini koncentracije početnog razrjeđenja.

Oprema

Floron® 300 mg/mL, otopina za injekcije: 100 ml otopine sadržava 30 g fluorfenikola.

- Bočica sa gumenim čepom i aluminijskom kapicom s 50 ml i 100 ml otopine za injekcije.

Floron® 100 mg/mL otopina za primjenu u vodi za piće: 100 ml otopine sadržava 10 g fluorfenikola.

- Bočice sa 100 mL i plastične boce s 1 L otopine sa mjericom za doziranje.

Floron® premiks za pripremu ljekovite krmne smjese: 100 g sadržava 2 g fluorfenikola.

- Vrećice i plastični lončići sa 100 g i 1 kg te vreće sa 10 kg predmješavine.

Kontraindikacije, neželjeni učinci i upozorenja

Kontraindikacije

Floron® 300 mg/mL, otopina za injekcije se ne smije dati:

- kravama u tijeku graviditeta i laktacije,
- junicama nakon navršenih 20 mjeseci,
- rasplodnim bikovima i rasplodnim nerastima,
- prasadi lakšoj od 2 kg.

Floron® otopina za primjenu u vodi za piće i **Floron® premiks** za pripremu ljevakovite krmne smjese ne smije se davati:

- nesilicama konzumnih jaja,
- nazimicama i krmačama u tijeku graviditeta i laktacije te rasplodnim nerastima.
- ribama ako je temperatura vode niža od 5°C.

Neželjeni učinci

Tijekom liječenja u goveda parenteralnim oblikom moguće je uočiti slabiji apetit, smanjeno uzimanje vode i dijareju. Životinjama se brzo i potpuno vraća apetit odmah nakon prestanka liječenja. Na mjestu davanja lijeka rijetko se javljaju promjene u obliku neznatne otekline koje se povlače najkasnije nakon 28 dana.

U svinja nakon davanja oralnih oblika može se javiti crvenilo perianalnoga područja i mekana stolica. Te su promjene prolazne i kratkotrajne pa ne utječu na opće stanje životinja. Na mjestu injiciranja vrlo se rijetko javlja reakcija u obliku otekline. Te su promjene kratkotrajne i potpuno se povlače najkasnije za tri tjedna.

U riba i peradi neželjeni učinci nisu poznati.

Napomene, mjere opreza, interakcije i dr.

Floron® 300 mg/mL, otopina za injekcije.

Smije se koristiti samo sterilne i potpuno suhe igle i brizgaljke. Ako životinjama nije bolje unutar 24 sata od davanja druge injekcije Floron®-a treba provjeriti dijagnozu i ev. primjeniti drugi antimikrobni lijek. U slučaju predoziranja javiti će se simptomi navedeni u rubrici *Nuspojave*, samo jače izraženi. Nema specifičnog antidota. U tom slučaju karencija je najvjerojatnije duža.

Floron® otopina za primjenu u vodi za piće. Floron® premiks.

Ako je zbog više temperature zraka povećana potrošnja vode sa lijekom, koncentraciju fluorfenikola u vodi treba umanjiti za 25%, odnosno prilagoditi je dnevnoj potrošnji i doziranju s obzirom na tjelesnu masu tretiranih životinja tj. skupine (npr. perad – 20 mg fluorfenikola / kg t.m. / dan). Pri usporednoj primjeni amfenikoli umanjuju učinak tetraciklina i β-laktamskih antibiotika. Floron® se u vodi za piće ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim pripravcima.

Djelatnici u mješanicama stočne hrane moraju izbjegavati izravni dodir premiksa s kožom i sluznicama, a prilikom umiješavanja moraju nositi zaštitne naočale i masku te zaštitnu odjeću, obuću i rukavice. Za vrijeme rada s premiksom ili ljevakovitom hranom nije dopušteno jesti, piti i pušiti, a nakon rada ruke treba oprati vodom i sapunom.

Karencija

Floron® 300 mg/mL, otopina za injekcije.

Meso, organi i druga jestiva tkiva: Govedo i.m.: 30 dana. Govedo s.c.: 44 dana. Svinje: 14 dana.

Mlijeko: Floron®-om se ne smije liječiti krave u laktaciji (MRL za mlijeko ne postoji).

Floron® otopina za primjenu u vodi za piće

Meso, organi i druga jestiva tkiva: Perad: 2 dana. Svinja: 1 dan. Jaja: fluorfenikol se ne smije davati nesilicama konzumnih jaja (MRL za jaja ne postoji).

Floron® premiks.

Meso, organi i druga jestiva tkiva : Svinja: 1 dan. Ribe: 80° D. Vrijeme čekanja od 80°D znači da ribe nisu prikladne za prehranu ljudi najmanje 16 dana pri temperaturi vode od 5°C do 10°C, a najmanje 8 dana ako je temperatura vode viša od 10°C.

6. Antimikrobna aktivnost

Floron® djeluje na brojne uzročnike bolesti u različitim životinjskih vrsta.

Fluorfenikol je bakteriostatski antibiotik široka spektra djelovanja na različite vrste Gram-negativnih i Gram-pozitivnih organizama uključujući: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella piscicida* (sada *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida*), *Haemophilus somnus*, *Haemophilus parasuis*, *Haemophilus paragallinarum*, *Ornitobacterium rhinotracheale*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma mycoides*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Mycoplasma bovis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhi*, *Streptococcus suis*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*, *Vibrio* spp., *Vibrio anguillarum*, *Flexibacter columnaris*, *Edwardsiella tarda*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Edwardsiella tarda*, *Yersinia ruckeri*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*.

Tablica 1. Neke vrijednosti koje određuju učinkovitost fluorfenikola *in vitro* (9 - 20)

Vrsta uzročnika (broj sojeva) i porijeklo izolata	MIK ₅₀ (µg/ml)	Vrsta uzročnika (broj sojeva) i porijeklo izolata	MIK ₅₀ (µg/ml)
<i>Pasteurella multocida</i> (n = 35), govedo	0,50	<i>Yersinia ruckeri</i> (n = 5), ribe	0,6–10,0
<i>Pasteurella haemolytica</i> (n = 35), govedo	0,60	<i>Aeromonas salmonicida</i> subsp. <i>salmonicida</i> (n = 2), ribe	0,4
<i>Pasteurella multocida</i> (n = 60), govedo	0,47	<i>Aeromonas salmonicida</i> (n = 7), ribe	0,3–1,25
<i>Pasteurella haemolytica</i> (n = 29), govedo	0,68	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 30), koze	1,56
<i>Pasteurella multocida</i> (n = 119), svinje	0,51	<i>Streptococcus</i> sp. (n = 68), koze	0,78–1,56
<i>Pasteurella haemolytica</i> (n = 13), svinje	0,70	<i>Streptococcus suis</i> tip 2 (n = 42), svinje	1,0
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (n = 108), svinje	0,50	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (n = 8), koze	0,78
<i>Escherichia coli</i> (n = 5), koze	3,12	<i>Streptococcus uberis</i> (n = 14), koze	1,56
<i>Haemophilus somnus</i> (n = 18), govedo	0,25	<i>Moraxella bovis</i> (n = 98), govedo	0,125–0,5
<i>Klebsiella</i> spp. (n = 4), koze	6,25	<i>Mycoplasma bovis</i> (n = 62), govedo	4
<i>Edwardsiella tarda</i> (n = 50), ribe	0,80	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> (n = 10), svinje (MIK ₉₀)	2
<i>Pasteurella piscicida</i> * (n = 50), ribe	0,40	<i>Mycoplasma mycoides</i> (n = 20), govedo	1
<i>Vibrio</i> spp. (n = 3), <i>Vibrio salmonicida</i> , ribe	1,25 0,8	<i>Vibrio (Listonella) anguillarum</i> (n = 35), ribe	0,4–0,8
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (n = 33), govedo	0,25	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 6), perad	2
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> (n = 20), govedo	0,25	<i>Pasteurella multocida</i> (n = 2), perad	0,125
<i>Escherichia coli</i> (n = 11), perad	3,11	<i>Ornitobacterium rhinotracheale</i> (n = 3), perad	0,125
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 3), perad	2	<i>Flavobacterium psychrophilum</i> (n = 48), ribe	0.00098–16

*sada *Photobacterium damsela*

In vitro djelotvornost je bila demonstrirana na najčešće izolirane bakterijske patogene domaćih životinja i riba. Bakterije otporne na kloramfenikol, preko produkcije kloramfenikol acetyltransferaze, osjetljive su na fluorfenikol. Mnoga testiranja na osjetljivost patogenih bakterija u svinja i goveda obavljena su praktično u cijelom svijetu od davne 1991. do danas. Neka ispitivanja na terenskim izolatima ponovljena su na glavnim patogenima u domaćih

ciljnih životinja, a ustanovljeno je da dugogodišnja uporaba fluorfenikola nije narušila djelotvornost nakon paren-
teralne niti oralne uporabe.

U *in vitro* testiranju ribljih patogena i niza antimikrobnih kemoterapeutika uključujući kloramfenikol, streptomycin, sulfamonometoksin, tetraciklin, ampicilin, trimetoprim, furazolidon, kanamicin, nalidiksinska kis., amoksicilin, okso-
linska kis. i fluorfenikol, utvrđeno je da je fluorfenikol pokazao najsnažnije antibakterijsko djelovanje od svih testi-
ranih aktivnih principa.^{2,3,8,9}

1. C. Wilhelm, E. Thomas, V. Thomas: **In vitro activity of Florfenicol against porcine respiratory disease pathogens isolated in Europe between 2002 and 2010**, 770 22nd INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, KOREA.

Respiratorna bolest svinja (RBS) je kompleksna bolest koja je opustošila proizvodnju svinja i prouzročila ekonomske
gubitke širom svijeta kao glavni uzročnik mortaliteta od odbića do kraja tova. *Actinobacillus (A.) pleuropneumoniae*,
Pasteurella (P.) multocida i *Haemophilus (H.) parasuis* su tri glavna uzročnika, skupine Gram-negativnih bakterija.
Fluorfenikol je noviji antibiotik namjenjen isključivo primjeni u veterinarskoj medicini koji je u tom razdoblju, više
od dekade, uglavnom korišten za tretman RBS. Svrha ove studije bila je *in vitro* odrediti aktivnost fluorfenikola na
terenske izolate iz respiratornog trakta inficiranih životinja na glavne uzročnike tog respiratornog kompleksa.

Prikaz osjetljivosti terenskih izolata na fluorfenikol:

	Izolati iz 8 zemalja EU		Izolati iz 6 zemalja EU
	<i>A. pleuropneumoniae</i>	<i>P. multocida</i>	<i>H. parasuis</i>
MIC	0,25 – 4 µg/mL (2002. – 2005.)	0,25 – 4 µg/mL (2002. – 2005.)	0,125 – 0,5 µg/mL (2005. – 2010.)
MIC	≤ 0,125 – 0,5 µg/mL (2005 – 2006.)	0,25 – 1 µg/mL (2005 – 2006.)	

Najveća vrijednost MIC90 za sve izolate bila je 0,5 µg/mL.

Studija je potvrdila visoku djelotvornost na sve testirane izolate. Minimalne inhibitorne koncentracije (MICs) za fluor-
fenikol determinirane su prema dokumentu CLSI (M31-A3), i svi sojevi su bili osjetljivi. Osim toga, podaci govore da
se MICs za fluorfenikol na respiratorne patogene svinja nisu promijenili tijekom 10 godina.





2. C. Wilhelm, A.V. Gautier-Bouchardon, F. Boyen, J. Spersger, E. Thomas: **Determination of the In vitro activity of florfenicol against *Mycoplasma hyopneumoniae***, 22nd INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS, IPVS 2012 KOREA

Sličnu studiju je napravila skupina mikrobiologa iz Njemačke, Francuske, Belgije i Austrije na učinkovitost fluor-
fenikola *in vitro* na mikroorganizam *Mycoplasma hyopneumoniae*, primarni bakterijski patogen odgovoran za enzoot-
sku pneumoniju. Cilj studije bio je determinirati MIC-ove fluorfenikola iz terenskih izolata *M. hyopneumoniae* izoli-
ranih iz respiratornog trakta inficiranih svinja širom Europe. Ukupno je testirano 95 izolata sakupljenih iz 8 europskih
zemalja od 2005. – 2010. godine.

Rezultati su pokazali da su MIC fluorfenikola za *M. hyopneumoniae* u rasponu 0.06 µg/mL do 1 µg/mL za MIC₅₀,
odnosno 0.25 µg/mL do 0.5 µg/mL za MIC₉₀. Iz prethodno navedenog, grupa autora zaključuje da je fluorfenikol
in vitro visoko djelotvoran na *M. hyopneumoniae*. Ovi rezultati su konzistentni sa rezultatima objavljenim prije deset
godina.

7. Farmakološki oblici, način primjene, doziranje i indikacije

Tablica 2. Farmakološki oblici, način primjene, doziranje i indikacije

Vrsta životinja	Oblik lijeka	Način davanja i doziranje
 Govedo	FLORON® otopina za injekcije	<u>intramuskularno</u> : u područje vrata, najviše 10 ml na jedno mjesto 20 mg/kg t. m. (1 ml/15 kg) <u>supkutano</u> : u područje vrata, najviše 10 ml na jedno mjesto 40 mg/kg t. m. (2 ml/15 kg)
 Svinje	FLORON® otopina za injekcije	<u>intramuskularno</u> : u područje vrata, najviše 10 ml na jedno mjesto 20 mg/kg t. m. (1 ml/15 kg)
	FLORON® premiks za pripremu lijekovite krmne smjese	<u>dnevna doza</u> : 1,5–2 mg fluorfenikola/kg t. m. (1,5–2 kg Florona/t krme, tj. 30-40 g fluorfenikola/t krme)
	FLORON® otopina* za peroralnu primjenu	<u>dnevna doza</u> : 1,5–2 mg fluorfenikola/kg t. m. u vodi za piće (za svinju od 100 kg 1,5–2 ml Florona)
 Perad	FLORON® otopina* za peroralnu primjenu	<u>dnevna doza</u> : 20 mg fluorfenikola/kg t. m. u vodi za piće – pilići do 4. tjedna života: 100 ml Florona/100 l vode za piće – pilići nakon 4. tjedna života: 200 ml Florona/100 l vode za piće
 Ribe	FLORON® predsmjesa za pripremu lijekovite krmne smjese	<u>dnevna doza</u> iznosi 10 mg fluorfenikola/kg t. m. (u hranu umiješamo 50 g Florona/100 kg t. m. riba)

* Tijekom liječenja životinjama je na raspolaganju samo pitka voda s dodatkom lijeka. Ako to nije moguće, dnevnu dozu razdijelimo na dva jednaka dijela pa jedan dio dajemo ujutro, a drugi dio nakon 12 sati.

Značajke Florona: Pravi spektar na pravi način

- Počinje djelovati u minutama, a ne u satima: odlična penetracija u pluća i druga tkiva bez obzira na način aplikacije.
- Šira djelotvornost za respiratorne infekcije od bilo kojeg "in feed" antibiotika.
- Praktičan za aplikaciju oralnim putem: umješavanjem u hranu ili u vodu za piće.
- Kombinirani tretman – moguć nastavak tretmana nakon parenteralne aplikacije oralnim putem.
- Visoko ukusni oblici aplicirani "per os", sigurni i dobro podnošljivi putem hrane i vode u svinja i ostalih životinjskih vrsta.
- Kliničke studije su pokazale da nema negativan utjecaj na konzumaciju hrane, vode ili dnevni prirast životinja.

Trajanje liječenja	Indikacije
2 puta u razmaku od 48 sati jednokratno	– infekcije dišnih organa koje uzrokuju <i>Pasteurella haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> i <i>Haemophilus somnus</i> – interdigitalna nekrobaciloza (<i>Fusobacterium necrophorum</i> i <i>Bacteroides melanogenicus</i>) – infektivni keratokonjunktivitis (<i>Moraxella bovis</i>)
2 puta u razmaku od 48 sati liječenje traje 7 dana	– pleuropneumonija (<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>) – atrofični rinitis (<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i>) – Glässerova bolest (<i>Haemophilus parasuis</i>)
liječenje traje 7 dana	– ostale bolesti koje uzrokuju mikroorganizmi osjetljivi na fluorfenikol (<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hyorhinis</i> , <i>Salmonella choleraesuis</i> i <i>Streptococcus suis</i>)
liječenje traje 3-5 dana	– koli-infekcije, pasterelozne infekcije, zarazna koriza, stafilokokne infekcije, infekcije uzrokovane <i>Ornitobacteriumom rhinotracheale</i> – ostale bolesti koje uzrokuju mikroorganizmi osjetljivi na fluorfenikol
liječenje traje 10 dana, mlađ i matice dobivaju dnevnu dozu lijeka podijeljenu u dva jednaka dijela	– furunkuloza (<i>Aeromonas salmonicida</i> subsp. <i>salmonicida</i>) i ostale aeromonasne infekcije, – vibrioza (<i>Vibrio</i> sp.) – pastereloza (<i>Pasteurella piscicida</i>) – ostale bolesti koje uzrokuju mikroorganizmi osjetljivi na fluorfenikol

Značajke Florona® registriranog za ribe

- Brza resorpcija i visoka razina djelotvornosti (**Florona® premiks**) brzo smanjuje mortalitet uzrokovan bakteriozama u riba (npr.furunkuloza ili hladnovodna vibrioza).
- Odlična terapijska efikasnost u komparaciji s drugim kemoterapeutcima: terenska ispitivanja su pokazala da **Florona® premiks** reducira mortalitet mnogo brže i u nižim koncentracijama od terapijske primjene primjene oksolinske kiseline, potenciranih sulfonamida, flumekvina i eritromcina.
- Dobra podnošljivost: **Florona® premiks** nije pokazao nuspojave pri tretmanu u uzgoju riba, znakove smanjene konzumacije hrane niti slabije proizvodne performanse, čak ni kod viših doza od preporučenih.

8. Farmakologija

Relativno novi antibiotik samo za uporabu u veterinarskoj medicini.

Fluorfenikol pripada skupini antibiotika – amfenikola– koji uključuju kloramfenikol i tiamfenikol. Značajno je da, sintetički fluorirani analog tiamfenikola, fluorfenikol pruža signifikantnu sigurnost i terapijske prednosti prema starijim molekulama. Kao i drugi antibiotici u skupini, fluorfenikol primjenjuje antimikrobno djelovanje kočenjem sinteze proteina na ribosomnoj razini. Prema prikazanoj shemi (tbl. 4.), prednost molekule fluorfenikola je da ne posjeduje p-nitro grupu koja izaziva aplastičnu anemiju (zamijenjena je metil-sulfonil skupinom) i da je na ugljiku 3 hidroksilna skupina (OH skupina) supstituirana F (fluorom) a kao rezultat da bakterijske vrste otporne na kloramfenikol i tiamfenikol koje produciraju CAT (kloramfenikol acetiltransferazu – enzim pomoću kojeg bakterije razvijaju rezistenciju) su osjetljive na fluorfenikol.

Farmakokinetički podaci (57-64)

Tablica 3. Osnovni farmakokinetički podaci za fluorfenikol nakon različitih načina primjene i različitim životinjskim vrstama

Životinjska vrsta	T _{max} (h)	C _{max} (µg/ml)	Biološka raspoloživost (%)	Volumen raspodjele (l/kg)	T _{1/2}
govedo (im.)	3,2	3,1	78,5	0,77	18,3
svinje (im.)	2,3	7,3	96,9	1,53	14,6
(p.o.)	3,0	14,8	148,5		5,5
perad (p.o.)	3,2	1,0	55,3	2,34 – 5,11	21,9
ribe (temperatura vode: 10–11 °C)					
pastrva (p.o.)	12	3,2	81,2	1,12	12,0

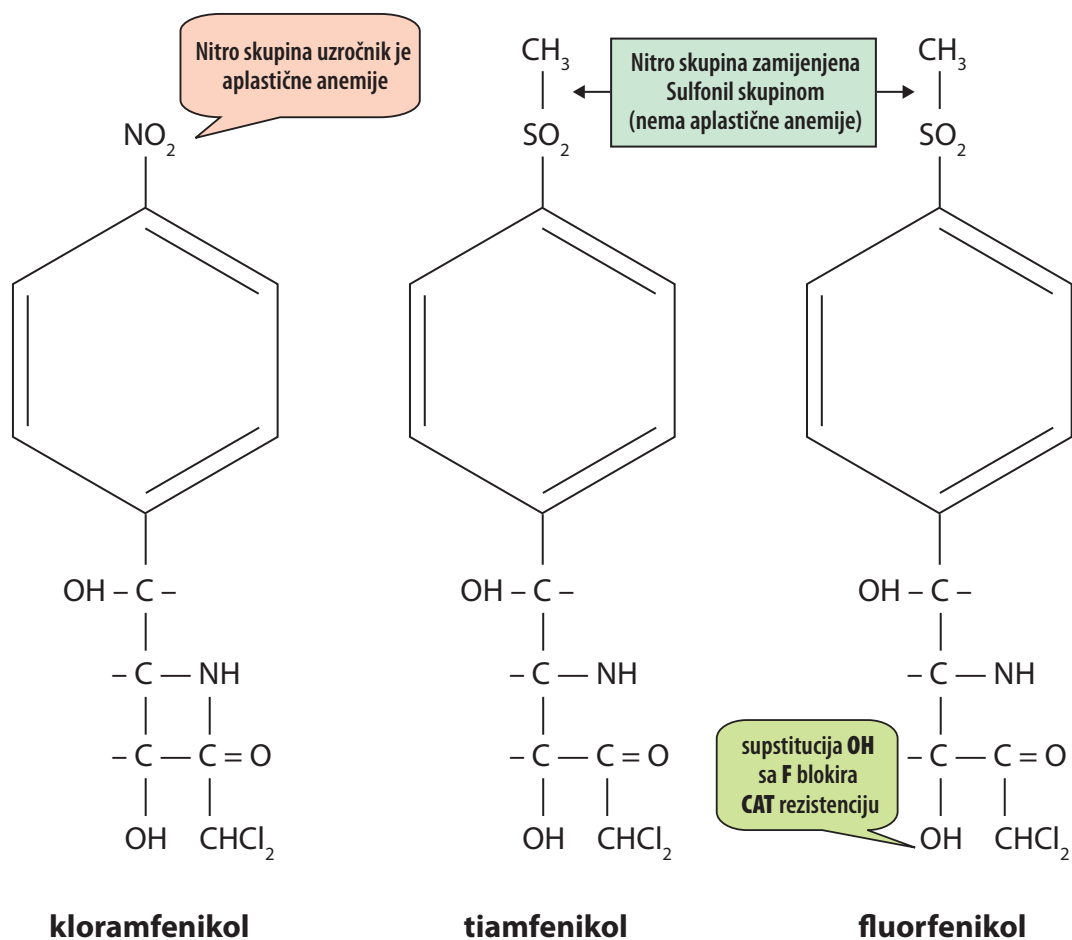
T_{max} = vrijeme vršne koncentracije lijeka; C_{max} = maksimalna koncentracija u serumu; t_{1/2} = poluvrijeme eliminacije

Fluorfenikol se i nakon peroralne primjene dobro resorbira, što dokazuju visoke vrijednosti biološke raspoloživosti. Na bjelančevine u plazmi veže se u relativno malim količinama (do 18,6%).

Nakon intramuskularne i peroralne primjene dobro prelazi u tkiva i tjelesne tekućine pa je koncentracija aktivne tvari u plazmi i tkivima osjetno iznad MLK-a potrebnih za inhibiciju rasta mikroorganizama in vitro. Visoke koncentracije nalazimo u bubrezima, plućima, mokraćnom mjehuru, mišićnom i srčanom tkivu, u crijevima, bronhijalnom sekretu, mokraći i žuči, a niže vrijednosti u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu.

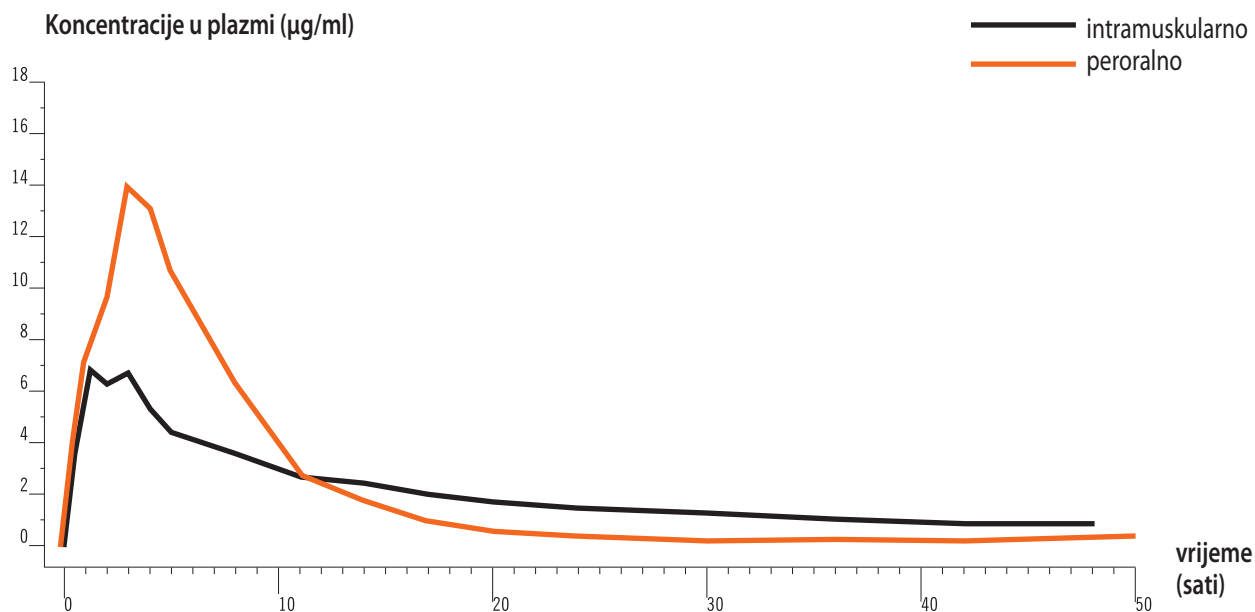
Fluorfenikol se izlučuje iz organizma primarno urinom i to kao temeljna supstancija, više od 50%. Sekundarna ekskrecija je fecesom, ponovno kao fluorfenikolska molekula. Samo manji dio apliciranog aktivnog principa se djelomično biotransformira.

Tablica 4. Kemijske strukture kloramfenikola, tiamfenikola i fluorfenikola.



Apsorpcija, distribucija, metabolizam i ekskrecija fluorfenikola istražena je u goveda, svinja, peradi i riba. Zaključci tih studija bili su u skladu za sve vrste, uz činjenicu da se fluorfenikol vrlo dobro apsorbira, i izlučuje putem žuči, fecesa i urina.

Grafikon 1. Srednje koncentracije fluorfenikola u plazmi u različitim vremenskim intervalima nakon jednokratne intramuskularne i peroralne primjene lijeka svinjama (15 mg/kg t. m., 250 mg/kg krme) (n = 6) (59)



AUC = površina ispod krivulje – od 0 do posljednje mjerljive vrijednosti

Nakon peroralne primjene opažamo veće početne koncentracije, a nakon intramuskularne primjene dugotrajnije održavanje viših koncentracija fluorfenikola. Odnos srednjih vrijednosti $AUC_{p.o.}$ i $AUC_{im.}$ (0,99) potvrđuje sličnu bio-lošku raspoloživost lijeka nakon jednog i drugog načina davanja.

Dinamika eliminacije fluorfenikola: karencija

Tablica 5. Karencija

Oblik lijeka	Karencija
FLORON® otopina za injekcije	meso i unutarnji organi <u>goveda</u> : 30 dana nakon intramuskularne primjene, 44 dana nakon supkutane primjene meso i unutarnji organi <u>svinja</u> : 14 dana
FLORON® peroralna otopina	meso i unutarnji organi <u>peradi</u> : 2 dana meso i unutarnji organi <u>svinja</u> : 1 dan
FLORON® premiks za pripremu ljejkovite krmne smjese	meso i unutarnji organi <u>svinja</u> : 1 dan <u>ribe</u> : 80 °D Ribe nisu prikladne za prehranu ljudi najmanje 16 dana ako je temperatura vode između 5 i 10 °C, odnosno najmanje 8 dana ako je temperatura vode iznad 10 °C.

Relativno kratko poluvrijeme eliminacije fluorfenikola iz plazme povoljno je sa stanovišta brzog izlučivanja, tj. povlačenja ostatnih koncentracija ovog antibiotika iz obitelji amfenikola iz tkiva i organa, nakon tretmana oralnim oblicima. No, budući da je parenteralni proizvod izrađen u obliku LA formulacije za njega je karencija relativno duga.

9. Klinička učinkovitost

1. Učinkovitost Florona prema *Actinobacillus pleuropneumoniae* (artificijelna zaraza) (65)

Željeli smo ustanoviti kakva je učinkovitost fluorfenikola u liječenju životinja s infekcijom uzrokovanom *A. pleuropneumoniae*. U klinički pokus uključene su 44 svinje raspoređene u pet skupina. Tretman je počeo 5 sati prije artificijelne infekcije i trajao je 7 dana (oba Florona) odnosno 10 dana (Pulmotil premiks). Svinje su pregledavane svaki dan da bi se ustanovili znakovi bolesti dišnih organa. Na kraju kliničkog pokusa provjeravane su patoanatomske promjene na plućima pa je u nekih životinja ponovno izoliran *A. pleuropneumoniae*.

Tablica 6. Klinička učinkovitost dvaju farmaceutskih oblika Florona i Pulmotila G 200 u liječenju svinja inficiranih *A. pleuropneumoniae* (artificijelna zaraza) (65)

Skupina	Klinički znakovi bolesti dišnih organa ¹	Patoanatomske promjene na dišnim organima ²	Ponovno izoliran <i>A. pleuropneumoniae</i> ³
Floron® peroralna otopina (n = 9)	0/0/9	0/9	0/9
Floron® predsmjesa za pripremu ljekovite krmne smjese (n = 9)	1/0/9	2/9	2/9
Pulmotil G 200 premiks (n = 9)	5/0/9	6/9	6/9
Inficirana kontrolna skupina (n = 9)	7/2/9	8/9	8/9
Neinficirana kontrolna skupina (n = 8)	0/0/8	0/8	0/8

¹ br. životinja sa znakovima bolesti dišnih organa / br. uginulih životinja / br. svih životinja

² br. životinja s promjenama / br. svih životinja

³ br. životinja iz kojih je ponovno izoliran *A. pleuropneumoniae* / br. svih životinja

Rezultati triju pokusnih skupina pokazuju da je peroralna otopina Florona najuspješniji lijek za liječenje životinja inficiranih *A. pleuropneumoniae* jer je dovela do potpunog izlječenja svih životinja bez patoanatskih promjena i bez ponovnog izoliranja *A. pleuropneumoniae*.

Uspješno je bilo i liječenje predsmjesom Florona.

Slabiji rezultati postignuti su liječenjem Pulmotilom G 200. Izlječena je samo jedna trećina inficiranih pokusnih svinja, dok je 6 svinja imalo patoanatomske promjene i ponovno je izoliran *A. pleuropneumoniae*.

U skupini koja je dobivala peroralnu otopinu Florona rezultati liječenja bili su statistički značajno bolji u sva tri parametra ($p < 0,01$), u usporedbi sa skupinom koja je dobivala Pulmotil G 200.

Između skupina koje su dobivale peroralnu otopinu Florona i predsmjesu za pripremu ljekovite krmne smjese Florona nije bilo statistički značajnih razlika ni u jednom od praćenih parametara ($p > 0,05$).

U sve tri pokusne skupine rezultati su bili statistički značajno bolji nego u inficiranoj netretiranoj kontrolnoj skupini (za oba Florona vrijedi $p < 0,01$, a za Pulmotil $p < 0,05$).

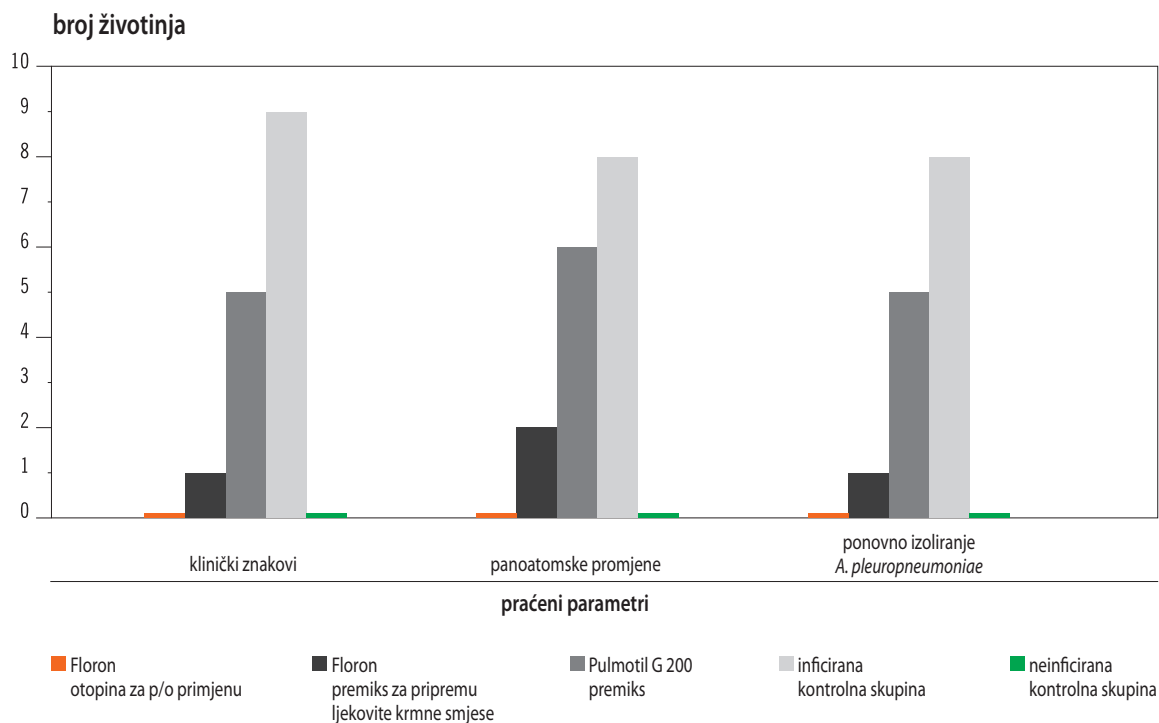
2. Efikasnost fluorfenikola u prevenciji respiratornih bolesti u odbijene prasadi (66)

Studija je imala za cilj ocijeniti učinkovitost fluorfenikol premiksa u farmskom uzgoju, u kontroli respiratornih bolesti u svinja. Sto šezdeset klinički zdravih odbijene prasadi je raspoređeni u dvije skupine, skupina 1 tretirana sa 40 ppm i skupina sa 60 ppm fluorfenikola. Svinje su hranjene mediciranom hranom tijekom 10 uzastopnih dana. Klinički znakovi uključujući kašalj, dispneju i anoreksiju praćeni su od 25. dana do 55. dana starosti svinja. Performanse prirasta su komparirane između dviju skupina. Evidentiranih dana s kašljem u postotcima u skupinama 1 i 2 bilo je 0,89 odnosno 0,3%. Postotak dana s prisutnom dispnejom bilo je 2,75% i 1,88% u skupini 1 odnosno 2. Stopa smrtnosti odnosno izlučenih bilo je u 1. skupini 2,5%, a 2. 5% u 2. skupini. Prosječni dnevni prirast svinja u skupini 1 odnosno 2, bile su 462.4 g odnosno 499.5 g. Konverzija u skupini 1 bila je 1,26, a u skupini 2 1,17. Iz navedenih podataka proizlazi zaključak: fluorfenikol umiješan u hrani za sprječavanje respiratornih bolesti dišnog sustava treba koristiti na minimalnoj koncentraciji od 40 ppm i ujedno polučiti dobre proizvodne performanse u odbijene prasadi.

Tablica 7. Klinička učinkovitost u prevenciji dišnih afekcija u odbijene prasadi

Kriteriji	Skupina 1 (Fluorfenikol 2% 2kg/ton)	Skupina 2 (Fluorfenikol 2% 3kg/ton)
Broj prasadi	80	80
Dob pri odbijanju (dani)	25	25
Prosječna t.m. pri 25 dnevnoj starosti (kg)	6.17	6.21
Starost na kraju testa. (dani)	55	55
Uginuće ili izlučivanje (%)	2.5	5
Prosje. masa u dobi od 55 dana (kg)	17.3	18.6
Prosječni dnevni prirast (g/dan)	462.4	499.5
Konverzija hrane	1.26	1.17
Postotak dana s kašljem (%)	0.89	0.3
Prisutnost dispneje u danima (%)	2.75	1.88

Grafikon 2. Usporedba pojave kliničkih znakova, patoanatomskih promjena i ponovnog izoliranja *A. pleuropneumoniae* nakon liječenja dvama farmaceutskim oblicima Florona i Pulmotilom G 200 u svinja artifično inficiranih *A. pleuropneumoniae*



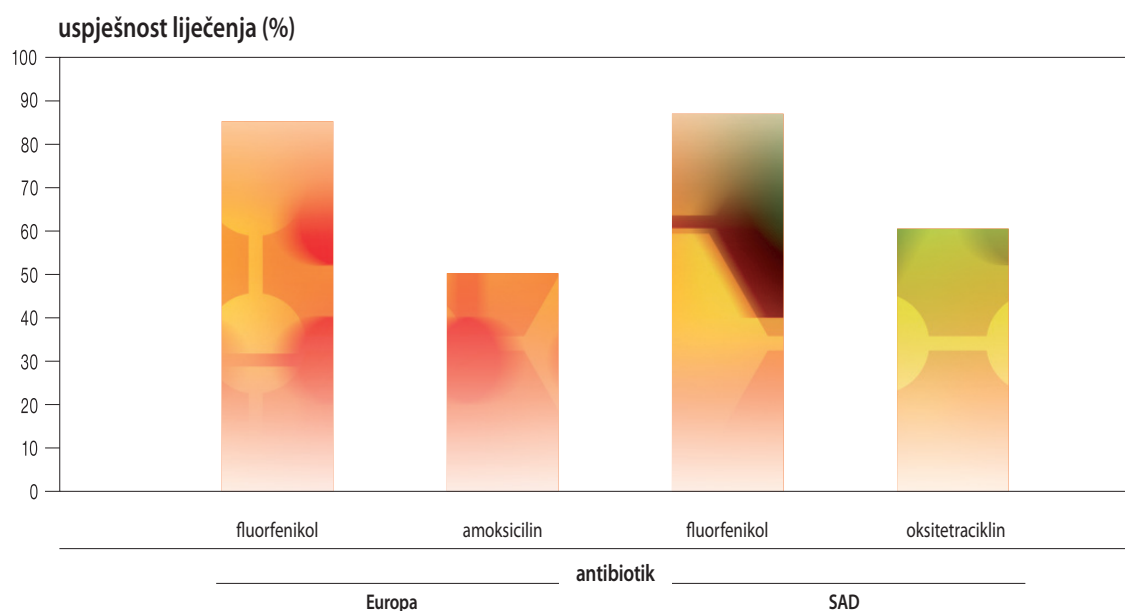
3. Učinkovitost fluorfenikola na uzročnike bakterijske pneumonije u goveda – (Bovine respiratory disease complex, BRD), usporedba europskih i američkih kliničkih ispitivanja (67,68)

Izolati (uzročnici): *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Actinomyces pyogenes*

U Europi je u multicentrično ispitivanje bilo uključeno 269 goveda. U prva dva dana, i to na dan 0 i na dan 2., dobili su intramuskularno po 20 mg fluorfenikola na kg.t.m. (n= 136) ili po 15 mg amoksicilina (LA 300) na kg t.m. (n=133).

U SAD-u su prikupljeni rezultati četiriju kliničkih testiranja ukupno 416 goveda koji su intramuskularno dobivali 20 mg fluorfenikola na kg t. m. (n = 278) 2 puta u razmaku od 48 sati ili 10 mg tetraciklina na kg t. m. (n = 138) 4 dana uzastopno.

Grafikon 3. Usporedba učinkovitosti fluorfenikola, amoksicilina i oksitetraciklina u liječenju goveda s respiratornim bolestima (BRD) u Europi i SAD-u



4. Učinkovitost fluorfenikola i oksitetraciklina u liječenju životinja s prirodnim aeromonasnim infekcijama (69) (*Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*)

Učinkovitost je praćena u sklopu terenskog pokusa na potoćnim pastrvama zlatovćicama. Jednogodišnje potoćne pastrve zlatovćice nakon smještaja u objekt razvrstane su u dva protoćna betonska koritasta bazena.

U bazenu br. 5 prije izbivanja bolesti bilo je 10 959 riba konzumne velićine, a u bazenu br. 6 13 021 pastrva. U bazenu br. 5 davan je oksitetraciklin, a u bazenu br. 6 fluorfenikol.

Tablica 8. Brojno stanje matice prije poćetka pokusa i usporedba broja uginulih riba izmeću skupine koja je dobivala oksitetraciklin i skupine koja je dobivala fluorfenikol

Faza pokusa	Bazen br. 5 oksitetraciklin	Bazen br. 6 fluorfenikol	P (stupanj statistićke signifikantnosti)
Brojno stanje prije poćetka pokusa	10 959	13 021	
Uginuća prije lijećenja	62	87	0,356 (NS – nema statistićki signifikantnih razlika)
Uginuća tijekom lijećenja	141	132	0,048–0,056 (na granici statistićke signifikantnosti)
Uginuća poslije lijećenja	170	162	0,047 (p < 0,05)
Ukupna uginuća	373 (3,40%)	381 (2,93%)	0,038 (p < 0,05)

Desetodnevno liječenje obiju skupina započeto je istodobno. Ribe iz prve skupine dobivale su s hranom 75 mg oksitetraciklina/kg t. m. na dan, a ribe iz druge skupine 10 mg fluorfenikola/kg t. m. na dan. U oba bazena ugibanja su smanjena već nakon prvih dana liječenja. Na kraju pokusa ustanovljeno je da je uginulo 2,93% riba iz skupine liječene fluorfenikolom i 3,40% riba iz skupine liječene oksitetraciklinom ($p < 0,05$).

U zadnjih desetak godina, provedeno je preko stotinjak terenskih ispitivanja sa fluorfenikolom na ribama u akvakulturi, od SAD-a, Kanade, Evropskih zemalja i zemalja Azije gdje je akvakultura i narazvijenija^{70,71}. Rezultati koje bi mogli sažeti u nekoliko rečenica je da je ta relativno nova molekula u uzgoju riba u registriranim dozama (10 mg/kg tj. mase tijekom 10 uzastopnih dana) pokazala izvrsne rezultate u liječenju i metaflaksi riba oboljelim od bakterijskih bolesti uzrokovanih uzročnicima osjetljivim na fluorfenikol: furunkuloze i ostalih aeromonasnih infekcija, vibrioze, kolumnaris bolesti, jersinioze, pastereloze, sindroma mladi kalifornijske pastrve, enteroseptikemije patuljastog somića i druge.

Sažetak

Floron® je zaštićeno ime za skupinu proizvoda brzog antimikrobnog djelovanja: injekcijske otopine produženog učinka te farmaceutskih oblika za oralnu primjenu (Floron® premiks, Floron® otopina za oralnu primjenu) širokog antimikrobnog spektra koji sadrže aktivni princip fluorfenikol.

- **Antibiotik razvijen ekskluzivno za veterinarsku uporabu, što će minimizirati mogućnost nastanka humane bakterijske rezistencije.**
- **Djelotvoran na višestruko rezistentne organizme na antibiotike; nije osjetljiv na kloramfenikol aciltransferazu (CAT) – enzim koji deaktivira kloramfenikol.**
- **Brzo doseže koncentracije aktivne tvari u krvi i tkivima, visoko iznad MIK_{90} za glavne patogene u domaćih životinja.**
- **Brzo kliničko poboljšanje: redukcija kašlja, nazalna prohodnost, smanjenje temperature i kvalitetno bolja respiracija.**
- **Odlična učinkovitost na kompleksne bolesti dišnog sustava i infekcije drugih tkiva koje uzrokuju mikroorganizmi osjetljivi na fluorfenikol.**
- **Ekonomičnost u tretmanu i profitabilnost u svinjogojskoj proizvodnji: kombinirano liječenje: injekcija + oralni oblik = manje rada i prihvatljiva cijena koštanja.**
- **Brzo mijenja kliničke znakove na bolje i učinkovito štiti zdrave životinje od bolesti.**
- **Dobro se podnosi, sa širokom granicom sigurnosti.**
- **Minimalan utjecaj na okoliš.**

Literatura

1. Skupina autora, Veterinarski priručnik, Zarazne bolesti svinja, 2616-2653, Medicinska naklada, 6. izdanje, Zagreb, 2012.
2. Welsh, R.D., Dye, L.B., Payton, M.E. & Confer, A.W. Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994–2002. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **16**, 426 (2004).
3. Caswell, J.L., Bateman, K.G., Cai, H.Y. & Castillo-Alcala, F. Mycoplasma bovis in respiratory disease of feedlot cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **26**, 365-379 (2010).
4. Frank, G.H. Pasteurellosis of cattle. In *Pasteurella and pasteurellosis* (ed. Adlam C. F., R.J.M.) (Academic Press, London, 1989).
5. Malott, R.J. & Lo, R.Y.C. Studies on the production of quorum-sensing signal molecules in Mannheimia haemolytica A1 and other Pasteurellaceae species. *FEMS microbiology letters* **206**, 25-30 (2002).
6. Shewen, P. & Wilkie, B. Evidence for the Pasteurella haemolytica cytotoxin as a product of actively growing bacteria. *American Journal of Veterinary Research* **46**, 1212–1214 (1985).
7. Highlander, S.K. et al. Inactivation of Pasteurella (Mannheimia) haemolytica leukotoxin causes partial attenuation of virulence in a calf challenge model. *Infection and immunity* **68**, 3916 (2000).
8. Shewen, P.E. & Wilkie, B.N. Cytotoxin of Pasteurella haemolytica acting on bovine leukocytes. *Infection and immunity* **35**, 91 (1982).
9. Czuprynski, C.J. Host response to bovine respiratory pathogens. *Animal Health Research Reviews* **10**, 141-143 (2009).
10. Lillie, L. The bovine respiratory disease complex. *The Canadian Veterinary Journal* **15**, 233 (1974).
11. Fulton, R.W. et al. Evaluation of health status of calves and the impact on feedlot performance: assessment of a retained ownership program for postweaning calves. *Canadian Journal of Veterinary Research* **66**, 173 (2002).
12. Allen, J. et al. The microbial flora of the respiratory tract in feedlot calves: associations between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures. *Canadian Journal of Veterinary Research* **55**, 341 (1991).
13. Dabo, S., Taylor, J. & Confer, A. Pasteurella multocida and bovine respiratory disease *Animal Health Research Reviews* **8**, 129-150 (2007).
14. Fuller, T.E., Kennedy, M.J. & Lowery, D.E. Identification of Pasteurella multocida virulence genes in a septicemic mouse model using signature-tagged mutagenesis. *Microbial pathogenesis* **29**, 25-38 (2000).
15. Harper, M., Boyce, J.D. & Adler, B. Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur. *FEMS microbiology letters* **265**, 1-10 (2006).
16. Kawashima, S., Matsukawa, N., Ueki, Y., Hattori, M. & Ojika, K. Pasteurella multocida meningitis caused by kissing animals: a case report and review of the literature. *Journal of neurology* **257**, 653-654 (2010).
17. Corbeil, L.B. Histophilus somni host-parasite relationships. *Animal Health Research Reviews* **8**, 151-160 (2007).
18. Gogolewski, R., Leathers, C., Liggitt, H. & Corbeil, L. Experimental Haemophilus somni pneumonia in calves and immunoperoxidase localization of bacteria. *Veterinary Pathology Online* **24**, 250 (1987).
19. Sandal, I. & Inzana, T.J. A genomic window into the virulence of Histophilus somni. *Trends in microbiology* **18**, 90-99 (2010).
20. Kuckleburg, C.J., McClenahan, D.J. & Czuprynski, C.J. Platelet activation by Histophilus somni and its LOS induces endothelial cell pro-inflammatory responses and platelet internalization. *Shock (Augusta, Ga.)* **29**, 189 (2008).
21. Kuckleburg, C.J. et al. Bovine platelets activated by Haemophilus somni and its LOS induce apoptosis in bovine endothelial cells. *Microbial pathogenesis* **38**, 23-32 (2005).
22. Ruby, K.W., Griffith, R.W. & Kaeberle, M.L. Histamine production by Haemophilus somni. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* **25**, 13-20 (2002).
23. Confer, A.W. Update on bacterial pathogenesis in BRD. *Anim Health Res Rev* **10**, 145-8 (2009).
24. Gagea, M.I. et al. Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **18**, 18-28 (2006).
25. Bennett, R.H. & Jasper, D.E. Nasal Prevalence of Mycoplasma-Bovis and Iha Titers in Young Dairy Animals. *Cornell Veterinarian* **67**, 361-373 (1977).
26. Maunsell, F.P., Donovan, G.A., Risco, C. & Brown, M.B. Field evaluation of a Mycoplasma bovis bacterin in young dairy calves. *Vaccine* **27**, 2781-2788 (2009).
27. Lamm, C.G., Munson, L., Thurmond, M.C., Barr, B.C. & George, L.W. Mycoplasma otitis in California calves. *Journal of veterinary diagnostic investigation* **16**, 397 (2004).
28. Maeda, T. et al. Mycoplasma bovis-associated suppurative otitis media and pneumonia in bull calves. *Journal of Comparative Pathology* **129**, 100-110 (2003).
29. Nicholas, R. & Ayling, R. Mycoplasma bovis: disease, diagnosis, and control. *Research in veterinary science* **74**, 105-112 (2003).
30. Maunsell, F.P. & Donovan, G.A. Mycoplasma bovis infections in Young Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **25**, 139-177 (2009).
31. Maunsell, F.P. et al. Mycoplasma bovis Infections in Cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **25**, 772-783 (2011).
32. Caswell, J.L. & Archambault, M. Mycoplasma bovis pneumonia in cattle. *Animal Health Research Reviews* **8**, 161-186 (2007).
33. McGuirk, S.M. Disease Management of Dairy Calves and Heifers. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice* **24**, 139-153 (2008).
34. USDA. Veterinary Biological Products. (United States Department of Agriculture Center for Veterinary Biologics, Ames, IA 2011).
35. NAHMS. Vaccination Practices for Respiratory Pathogens in U.S. Feedlots. (ed. USDA) (Fort Collins, CO, 2000).
36. Taylor, J.D., Fulton, R.W., Lehenbauer, T.W., Step, D.L. & Confer, A.W. The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for preventive measures? *The Canadian Veterinary Journal* **51**, 1351 (2010).
37. Aubry, P., Warnick, L.D., Guard, C.L., Hill, B.W. & Witt, M.F. Health and performance of young dairy calves vaccinated with a modified-live Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **219**, 1739-+ (2001).
38. Griffin, D., Chengappa, M., Kuszak, J. & McVey, D.S. Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **26**, 381-394 (2010).
39. Grant, A. N. & Laidler, L. A. (1993) Assessment of the antimicrobial sensitivity of *Aeromonas salmonicida* isolates from farmed Atlantic salmon in Scotland. *Veterinary Record*, 133, 389 – 391.
40. Brian Austin, Dawn A. Austin: Bacterial Fish Pathogens: Disease of Farmed and Wild Fish, Springer 2012, Fifth Edition.
41. Hörmansdorfer St., Bauer J. Zur Resistenz boviner und porciner Pasteurellen gegenüber Florfenicol und anderen Antibiotika. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 1998; 111: 422-6.
42. Angelos JA, Dueger EL, George LW et al. Efficacy of florfenicol for treatment of naturally occurring infectious bovine keratoconjunctivitis. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216 (1): 62-4.
43. Varma KJ. Microbiology, pharmacokinetic disposition and safety of florfenicol in cattle. In: Proceedings of 18th Buiatrics Congress. Bologna, Italy; 1994: 18–24.
44. Martel JL. In vitro activity of florfenicol on the primary pathogenic bacteria of the respiratory tract in European cattle. In: Proceedings of 18th Buiatrics Congress. Bologna, Italy; 1994: 25–30.
45. Fukui H, Fujihara Y, Kano T. In vitro and in vivo activities of florfenicol, a new fluorinated analog of tiamphenicol, against fish pathogens. *Fish Pathol* 1987; 22: 201-7.
46. Bole-Hribovšek V. Poročilo o občutljivosti bakterij na fluorfenikol. Ljubljana: Veterinarska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in parazitologijo, 2001: 1-8.
47. Inglis V, Richards RH. The in vitro susceptibility of *Aeromonas salmonicida* and other fish-pathogenic bacteria to 29 antimicrobial agents. *J Fish Dis* 1991; 14: 641-50.
48. Lavy E, Ziv G, Soback S, Glickman A, Winkler M. Clinical pharmacology of florfenicol in lactating goats. *Acta Vet Scand* 1991; (Suppl. 87): 133-6.
49. Aylding RD, Baker SE, Peek ML, Simon AJ, Nicholas RAJ. Comparison of in vitro activity of danofloxacin, florfenicol, oxytetracycline, spectinomycin and tilimicosin against recent field isolates of *Mycoplasma bovis*. *Vet Rec* 2000; 146: 745-7.
50. Barigazzi G, Candotti P, Foni E, Martinelli L, Raffo A. In vitro susceptibility of 108 isolated *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains to 17 antimicrobial agents from pig lungs in Italy in 1994-95. In: Proceedings of the 14th International Pig Veterinary Society Congress. Bologna, Italy, 1996: 207.
51. Barigazzi G, Candotti P, Foni E, Martinelli L, Raffo A. Susceptibility of isolated 42 *Streptococcus suis* Type 2 strains to 18 antibacterial agents from pigs in Italy. In: Proceedings of the 14th International Pig Veterinary Society Congress. Bologna, Italy, 1996: 225.
52. Anon. Nuflor (florfenicol). Freedom of Information Office, Center for Veterinary Medicine, FDA. NADA 141-063. On Line. Available: <http://www.fda.gov/cvm/feoi/section2/141063as031599.html>. January 14, 1999: 1–10.
53. Grant, A. N. & Laidler, L. A. (1993) Assessment of the antimicrobial sensitivity of *Aeromonas salmonicida* isolates from farmed Atlantic salmon in Scotland. *Veterinary Record*, 133, 389 – 391.
54. Inglis, V., Millar, S. D. & Richards, R. H. (1993) Resistance of *Aeromonas salmonicida* to amoxicillin. *Journal of Fish Diseases*, 16, 389 – 395.
55. Zhao, J., Kim, E., Kobayashi, T. & Aoki, T. (1992) Drug resistance of *Vibrio anguillarum* isolated from ayu between 1989 and 1991. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 58, 1523 - 1527.
56. Kim, E. & Aoki, T. (1993) Drug resistance and broad geographical distribution of identical R plasmids of *Pasteurella piscicida* isolated from cultured yellowtail in Japan. *Microbiology and Immunology*, 37 (2), 103-109.
57. Spoo JW, Riviere JE. Chloramphenicol, macrolides, lincosamides, fluoroquinolones and miscellaneous antibiotics. In: Adams HR (ed). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1995: 820-54.
58. Lobell RD, Varma KJ, Johnson JC, Sams RA, Gerken DF, Ashcraft SM. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. *J Vet Pharmacol Therap* 1994; 17: 253-8.
59. Voorspoels J, D'Haese E, De Craene BA et al. Pharmacokinetics of florfenicol after treatment of pigs with single oral or intramuscular doses or with medicated feed for three days. *Vet Rec* 1999; 145: 397-9.
60. Afifi NA, Abo El-Sooud K. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. *Br Poultry Sci* 1997; 38: 425-8.
61. Rios A, Martinez-Larrañaga MR, Anadón A. Plasma disposition of florfenicol in broiler chickens following intravenous administration. *J Vet Pharmacol Therap* 1997; 20 (Suppl.1): 182.
62. Pinault PL, Millot LK, Sanders PJ. Absolute oral bioavailability and residues of florfenicol in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Vet Pharmacol Therap* 1997; 20 (Suppl.1): 297-8.
63. HongXia J, Qihui F, ZhenLing Z, Zhengliu C. Pharmacokinetics of florfenicol in pigs. *Chinese J Vet Sci* 2001; 21 (1): 86-9.
64. Sams RA. Florfenicol: Chemistry and metabolism of a novel broad-spectrum antibiotic. In: Proceedings of 18th Buiatrics Congress. Bologna, Italy; 1994: 13–17.
65. Svoboda T, Schroeffer J, Hermansky P, Pažout L. Clinical study on the evaluation of efficacy and tolerance of Floron 2% premix for medicated feed and Floron 10% oral solution on pigs – experimental *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 9 infection. *Jilove: BIOPHARM Research Institute of Biopharmacy and Veterinary Drugs a.s. Czech Republic. November 2000:1-59.*
66. An TT Vo 1, Tan D Phan 1, Bich N Pham 2 Efficacy of florfenicol premix in weaning pigs for prevention swine respiratory disease, *5th Asian Pig Veterinary Society Congress, March 2011, Pattaya, Thailand*
67. De Haas V, Lockwood PW, Katz T, Varma KJ. Efficacy of florfenicol in the treatment of bovine respiratory disease: results of the European clinical trials. In: Proceedings of 18th Buiatrics Congress. Bologna, Italy, 1994: 37-43.
68. De Haas V, Lockwood PW, Katz T, Varma KJ. Clinical efficacy of florfenicol in the treatment of Bovine respiratory disease in North America. In: Proceedings of 18th Buiatrics Congress. Bologna, Italy, 1994: 31-5.
69. Luštek M. Možnosti zdravljenja aeromonasnih infekcij potočnih zlatovč (Salvelinus fontinalis) s fluorfenikolom in oksitetraciklinom. Ljubljana: Veterinarska fakulteta, 2001.
70. Zhao, J., Kim, E., Kobayashi, T. & Aoki, T. (1992) Drug resistance of *Vibrio anguillarum* isolated from ayu between 1989 and 1991. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 58, 1523 - 1527.
71. Kim, E. & Aoki, T. (1993) Drug resistance and broad geographical distribution of identical R plasmids of *Pasteurella piscicida* isolated from cultured yellowtail in Japan. *Microbiology and Immunology*, 37 (2), 103 -109.

Detaljnije informacije možete dobiti od firme



KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48/II, p.p. 205, Zagreb 10002
Telefon (01) 63 12 100, 63 12 101, Faks (01) 61 76 739
E-mail: info.hr@krka.biz, www.krka-farma.hr