

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA**

## 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Zeleris 400 mg/mL + 5mg/mL otopina za injekciju, za goveda

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki mL sadržava:

### Djelatne tvari:

Florfenikol	400 mg
Meloksikam	5 mg

### Pomoćne tvari:

<b>Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka</b>
Dimetil sulfoksid
Glicerol formal, stabilizirani

Bistra žuta otopina.

## 3. KLINIČKI PODATCI

### 3.1 Ciljne vrste životinja

Goveda.

### 3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Za liječenje respiratorne bolesti goveda (BRD) uzrokovanom s *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, i *Mycoplasma bovis*, povezane s vrućicom.

### 3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati na odraslim bikovima namijenjenim za rasplod.  
Ne primjenjivati na životinjama s oštećenom jetrenom, srčanom ili bubrežnom funkcijom ili hemoragijskim poremećajima, te kod dijagnosticiranih ulceroznih lezija probavnog sustava.  
Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koje od pomoćnih tvari.

### 3.4 Posebna upozorenja

Ne postiže se bakterijska eradikacija *Mycoplasma bovis*.  
Klinička djelotvornost protiv *M. bovis* dokazana je samo kod mješovitih infekcija.

### 3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

#### Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta

Primjena proizvoda treba se temeljiti na identifikaciji ciljanih uzročnika i antibiogramu. Ako to nije moguće, liječenje treba biti na temelju epidemioloških podataka i saznanja o osjetljivosti ciljanih uzročnika na razini farme ili na lokalnoj/regionalnoj razini.  
Primjena proizvoda treba biti u skladu sa službenom, nacionalnom i regionalnom antimikrobnom politikom.

Antibiotici s nižim rizikom od razvoja antimikrobne rezistencije (niža AMEG kategorija) trebali bi biti prvi izbor gdje ispitivanje učinkovitosti ukazuje na vjerojatnu djelotvornost ovog pristupa.

Ne smije se primjenjivati za profilaksu ili metafilaksu.

Zbog povećanog rizika od toksičnog oštećenja bubrega, korištenje proizvoda treba izbjegavati kod jako dehidriranih i hipovolemičnih životinja te životinja s hipotenzijom. Zbog nedostatka podataka o neškodljivosti nije preporučljivo koristiti proizvod u teladi mlađe od 4 tjedna.

#### Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Proizvod nadražuje oči. U slučaju da veterinarsko-medicinski proizvod nehotice dospije u oči, temeljito ih isperite vodom.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja odmah potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Osobe preosjetljive na florfenicol, meloksikam ili na bilo koje od pomoćnih tvari trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Ovisno o dozi, nakon oralne primjene meloksikama, uočeni su uterotoksični i fetotoksični učinci.

Trudnice ne bi trebale primjenjivati veterinarsko-medicinski proizvod.

#### Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

### **3.6 Štetni događaji**

Supkutana primjena vrlo često uzrokuje upalne promjene na mjestu injekcije (uglavnom oteklinu, otvrdnuće, toplinu i bolnost) koje bez tretiranja nestaju kroz 5 do 15 dana, ali mogu biti prisutne do 49 dana. Tijekom ubrizgavanja ovog proizvoda životinja može pokazivati znakove umjerene boli koji se manifestiraju micanjem glave i vrata.

Goveda:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Oteklina na mjestu injekcije, otvrdnuće na mjestu injekcije, toplina na mjestu injekcije, bolnost na mjestu injekcije*
Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Trenutna bol prilikom davanja injekcije**

\*Obično prolazi bez potrebe za liječenjem kroz 5 do 15 dana no može potrajati i do 49 dana.

\*\*Bol na mjestu injekcije je umjereno jaka, a očituje se trzanjem glave ili vrata.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u odjeljku 16 upute o VMP-u.

### **3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja**

Gravidnost i laktacija:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme rasploda, graviditeta i laktacije.

Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

#### Plodnost:

Ne primjenjivati na odraslim bikovima namijenjenim za rasplod (vidi odjeljak 3.3.).

### **3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije**

Ne primjenjivati istodobno s glukokortikoidima, drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili antikoagulantima.

### **3.9 Putovi primjene i doziranje**

Supkutana primjena.

Doza od 40 mg/kg tjelesne težine florfenikola i 0,5 mg/kg tjelesne težine meloksikama (tj. 1 ml/10 kg tjelesne težine).

Najveći volumen koji se smije primijeniti na jedno mjesto je 15 ml. Injekciju treba primijeniti samo u području vrata.

Da se osigura točno doziranje, tjelesnu težinu životinje treba odrediti što je moguće točnije. Kod bočica od 250 mL, gumeni čep može se sigurno probušiti i do 20 puta. Inače, preporuča se korištenje štrcaljke za više doza.

### **3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)**

Telad koja još siše dobro je podnijela aplikaciju preporučene doze jednom tjedno, kroz tri tjedna, kao i jednokratnu aplikaciju 3 puta veću od preporučene doze. Davanje tri i pet puta veće doze od preporučene doze teladi dovelo je do smanjene konzumacije mlijeka, smanjenog prirasta, mekog izmeta i proljeva. Davanje tri puta veće doze od preporučene doze dovelo je do uginuća jednog od 8 teladi nakon treće aplikacije. Davanje pet puta veće doze od preporučene doze dovelo je do uginuća 7 od 8 teladi nakon treće aplikacije.

Opseg štetnih učinaka ovisan je o dozi. Razudbom nakon uginuća nađene su makroskopske lezije probavnog sustava (prisutnost fibrina, čirevi na sirištu, hemoragična žarišta i zadebljanje stijenke sirišta).

### **3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije**

Nije primjenjivo.

### **3.12 Karencije**

Meso i iznutrice: 56 dana.

Mlijeko: Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu. Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

## **4. FARMAKOLOŠKI PODATCI**

### **4.1 ATCvet kôd: QJ01BA99**

### **4.2 Farmakodinamika**

Florfenikol djeluje inhibirajući sintezu proteina na razini ribosoma i djelovanje je bakteriostatsko i ovisno o vremenu. Laboratorijski testovi su pokazali da je florfenikol učinkovit protiv većine

uobičajeno izoliranih patogenih bakterija odgovornih za pojavu respiratorne bolesti goveda što uključuje *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma bovis*. Djelovanje florfenikola je bakteriostatsko, međutim, *in vitro* testovima dokazan je baktericidni učinak protiv *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Za bakterije *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida* utvrđene su sljedeće granične vrijednosti za florfenikol prema Institutu za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards institute, CLSI*)u 2020. godini za respiratorne infekcije goveda: osjetljivo  $\leq 2\mu\text{g/ml}$ , umjereno osjetljivo  $4\mu\text{g/ml}$ , rezistentno  $\geq 8\mu\text{g/ml}$ .

Podaci o osjetljivosti terenskih izolata izdvojenih iz goveda, prikupljeni između 2019. i 2020. godine diljem Europe, pokazuju konstantnu učinkovitost florfenikola bez nalaza rezistentnih sojeva. *In vitro* minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) distribucijske vrijednosti za terenske izolate prikazane su u tablici ispod.

Vrsta	Raspon( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Histophilus somni</i> (n=29)	0,125 - 0,25	0,1	0,2
<i>Mannheimia haemolytica</i> (n=132)	0,25 - 16	0,7	1,1
<i>Pasteurella multocida</i> (n=144)	0,125 - 32	0,3	0,5

Ne postoje utvrđene granične vrijednosti za *Mycoplasma bovis* niti je CLSI standardizirao tehnike izolacije.

Rezistencija na florfenikol uglavnom je posredovana aktivnošću sustava efluks pumpe povezane sa specifičnim (Flo-R) ili nespecifičnim prijenosnim sustavima lijekovova (AcrAB-TolC). Geni koji odgovaraju ovim mehanizmima kodirani su na promjenjivim genetičkim elementima kao što su plazmidi, transpozoni i kazete gena. Rezistencija ciljanih bakterija na florfenikol rijetko je prijavljivana, a vezana je uz efluks pumpu i prisutnost *floR* gena.

Meloksikam je nesteroidni protuupalni lijek (NSPUL) iz grupe oksikama čije se djelovanje temelji na inhibiciji sinteze prostaglandina, što dovodi do protuupalnog, antioksidativnog, analgetskog i antipiretičkog učinka. Smanjuje infiltraciju leukocita u upalom zahvaćeno tkivo. U manjoj mjeri inhibira kolagenom inducirano nakupljanje trombocita. Meloksikam ima i anti – endotoksična svojstva jer se pokazalo da inhibira stvaranje trombokšana B2, izazvano unosom endotoksina *E. Coli* u teladi, krava u laktaciji i svinja.

Bioraspoloživost meloksikama u kombiniranom proizvodu je niža i protuupalni učinak može trajati kraće u usporedbi s upotrebom meloksikama kao samostalne tvari.

Utjecaj te razlike na protuupalni učinak nije istražen u terenskim uvjetima. Međutim, 48 sati nakon primjene dokazan je čisti antipiretički učinak.

### 4.3 Farmakokinetika

Nakon supkutanog davanja preporučene doze proizvoda od 1 ml/10 kg tjelesne težine, najviša srednja koncentracija u serumu ( $C_{\text{max}}$ ) od 4,6 mg/l postigne se za 10 sati za florfenikol, odnosno 2,0 mg/l za 7 sati za meloksikam. Srednje razine u serumu zadržale su se iznad MIC<sub>90</sub> za 1  $\mu\text{g/ml}$  nakon 72 h, 0,5  $\mu\text{g/ml}$  nakon 120 h i 0,2  $\mu\text{g/ml}$  nakon 160 h.

Florfenikol se distribuira po cijelom tijelu i slabo se veže na proteine plazme (oko 20%). Meloksikam se veže na proteine plazme (97%) i najviše koncentracije su u dobro prokrvljenim organima. Veći dio florfenikola se eliminira putem mokraće, a manji dio preko izmeta s poluvremenom izlučivanja od oko 60 sati. Oko 50% unesene doze meloksikama eliminira se putem mokraće, a ostatak preko izmeta s poluvremenom izlučivanja od oko 23 sata.

## **5. FARMACEUTSKI PODATCI**

### **5.1 Glavne inkompatibilnosti**

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne smije se miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

### **5.2 Rok valjanosti**

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.  
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

### **5.3 Posebne mjere čuvanja**

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

### **5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja**

Prozirne višeslojne plastične bočice (polipropilen/etilen vinil alkohol/polipropilen), s klorbutilnim gumenim čepovima te aluminijskim i plastičnim flip kapsulama od 50 mL, 100 mL ili 250 mL.

#### Veličina pakiranja:

Kartonska kutija s 1 bočicom od 50 ml, 100 ml ili 250 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda**

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

## **6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Ceva Santé Animale

## **7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/2/17/210/001-003

## **8. DATUM PRVOG ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15/05/2017

## **9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA**

{DD/MM/GGGG}

## **10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima.

**PRILOG II.**

**OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Nema.



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O VMP-u**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Kartonska kutija od 50 ml, 100 ml i 250 ml

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Zeleris 400 mg/mL + 5 mg/mL otopina za injekciju

**2. DJELATNE TVARI**

Florfenikol 400 mg/ml  
Meloksikam 5 mg/ml

**3. VELIČINA PAKIRANJA**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Goveda

**5. INDIKACIJE**

**6. PUTOVI PRIMJENE**

Za supkutano davanje.

**7. KARENCIJE**

Karencija:

Meso i iznutrice: 56 dana.

Mlijeko: Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog otvaranja bočice upotrijebiti u roku 28 dana. \_\_ / \_\_ / \_\_.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”**

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

**11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”**

Samo za primjenu na životinjama.

**12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Ceva Santé Animale



**14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/2/17/210/001 50 ml  
EU/2/17/210/002 100 ml  
EU/2/17/210/003 250 ml

**15. BROJ SERIJE**

Lot {broj}

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Bočice od 100 ml i 250 ml

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml otopina za injekciju

**2. SASTAV DJELATNIH TVARI**

Florfenikol 400 mg/ml  
Meloksikam 5 mg/ml

**3. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Goveda

**4. PUTOVI PRIMJENE**

Za supkutano davanje.  
Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

**5. KARENCIJE**

Karencija:  
Meso i iznutrice: 56 dana  
Mlijeko: Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

**6. ROK VALJANOSTI**

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog otvaranja upotrijebiti u roku od 28 dana.

**7. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**8. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**



Ceva Santé Animale

**9. BROJ SERIJE**

Lot {broj}

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM  
PAKIRANJIMA**

**Bočica od 50 ml**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Zeleris



**2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA**

Florfenikol 400 mg/ml

Meloksikam 5 mg/ml

**3. BROJ SERIJE**

Lot {broj}

**4. ROK VALJANOSTI**

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog otvaranja upotrijebiti u roku od 28 dana.

**B. UPUTA O VMP-u**



## UPUTA O VMP-u

### 1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

Zeleris 400 mg/mL + 5 mg/mL otopina za injekciju, za goveda

### 2. Sastav

Svaki mL sadržava:

#### Djelatne tvari:

Florfenikol	400 mg
Meloksikam	5 mg

Bistra žuta otopina.

### 3. Ciljne vrste životinja

Goveda.

### 4. Indikacije za primjenu

Za liječenje respiratorne bolesti goveda (BRD) uzrokovanom s *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, i *Mycoplasma bovis*, povezane s vrućicom.

### 5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati na odraslim bikovima namijenjenim za rasplod.  
Ne primjenjivati na životinjama s oštećenom jetrenom, srčanom ili bubrežnom funkcijom ili hemoragijskim poremećajima, te kod dijagnosticiranih ulceroznih lezija probavnog sustava.  
Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koje od pomoćnih tvari.

### 6. Posebna upozorenja

#### Osebna upozorenja:

Ne postiže se bakterijska eradikacija *Mycoplasma bovis*.

Klinička učinkovitost protiv *M. bovis* dokazana je samo kod mješovitih infekcija.

#### Osebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjena proizvoda treba se temeljiti na identifikaciji ciljanih uzročnika i antibiogramu. Ako to nije moguće, liječenje treba biti na temelju epidemioloških podataka i saznanja o osjetljivosti ciljanih uzročnika na razini farme ili na lokalnoj/regionalnoj razini. .

Primjena proizvoda treba biti u skladu s službenom, nacionalnom i regionalnom antimikrobnom politikom.

Antibiotici s nižim rizikom od razvoja antimikrobne rezistencije (niža AMEG kategorija) trebali bi biti prvi izbor gdje ispitivanje učinkovitosti ukazuje na vjerojatnu djelotvornost ovog pristupa.

Ne smije se primjenjivati za profilaksu ili metafilaksu.

Zbog povećanog rizika od toksičnog oštećenja bubrega, korištenje proizvoda treba izbjegavati kod jako dehidriranih i hipovolemičnih životinja te životinja s hipotenzijom. Zbog nedostatka podataka o neškodljivosti nije preporučljivo koristiti proizvod u teladi mlađe od 4 tjedna.

#### Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Proizvod nadražuje oči. U slučaju da veterinarsko-medicinski proizvod nehotice dospije u oči, temeljito ih isperite vodom.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja odmah potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Osobe preosjetljive na florfenicol, meloksikam ili na bilo koje od pomoćnih tvari trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Ovisno o dozi, nakon oralne primjene meloksikama, uočeni su uterotoksični i fetotoksični učinci.

Trudnice ne bi trebale primjenjivati veterinarsko-medicinski proizvod.

#### Graviditet i laktacija:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme rasploda, graviditeta i laktacije.

Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinarara.

#### Plodnost:

Ne primjenjivati na odraslim bikovima namijenjenim za rasplod (vidi odjeljak Kontraindikacije).

#### Interakcije s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:

Ne primjenjivati istodobno s glukokortikoidima, drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili antikoagulansima.

#### Predoziranje:

Telad koja još siše dobro je podnijela aplikaciju preporučene doze jednom tjedno, kroz tri tjedna, kao i jednokratnu aplikaciju 3 puta veću od preporučene doze. Davanje tri i pet puta veće doze od preporučene doze teladi dovelo je do smanjene konzumacije mlijeka, smanjenog prirasta, mekog izmeta i proljeva. Davanje tri puta veće doze od preporučene dovelo je do uginuća jednog od 8 teladi nakon treće aplikacije. Davanje pet puta veće doze od preporučene dovelo je do uginuća 7 od 8 teladi nakon treće aplikacije.

Opseg štetnih učinaka ovisan je o dozi. Razudbom nakon uginuća nađene su makroskopske lezije probavnog sustava (prisutnost fibrina, čirevi na sirištu, hemoragična žarišta i zadebljanje stijenke sirišta).

#### Glavne inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se veterinarsko-medicinski proizvod ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

## **7. Štetni događaji**

Goveda:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Oteklina na mjestu injekcije, otvrdnuće na mjestu injekcije, toplina na mjestu injekcije, bolnost na mjestu injekcije*
Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Trenutna bol prilikom davanja injekcije**

\*Obično prolazi bez potrebe za liječenjem kroz 5 do 15 dana no može potrajati i do 49 dana.

\*\*Bol je umjereno jaka a očituje se trzanjem glave ili vrata.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti proizvoda. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o VMP-u, ili mislite da VMP nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i <nositelju odobrenja za stavljanje u promet koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje:

Hrvatska

Centar za veterinarsku farmakovigilanciju

Tel.: + 385 1 2390 165

E-mail: [farmakovigilancija@vef.unizg.hr](mailto:farmakovigilancija@vef.unizg.hr)

Obrazac prijave: <http://www.farmakovigilancija.hr/fvobrazac.doc>

## **8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene**

Supkutana primjena.

Doza od 40 mg/kg tjelesne težine florfenikola i 0,5 mg/kg tjelesne težine meloksikama (tj. 1 ml/10 kg tjelesne težine).

Najveći volumen koji se smije primijeniti na jedno mjesto je 15 ml. Injekciju treba primijeniti samo u području vrata.

Kod bočica od 250 mL, gumeni čep može se sigurno probušiti i do 20 puta. Inače, preporuča se korištenje štrcaljke za više doza.

## **9. Savjeti za ispravnu primjenu**

Da se osigura točno doziranje, tjelesnu težinu životinje treba odrediti što je moguće točnije.

## **10. Karencije**

Meso i iznutrice: 56 dana

Mlijeko: Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu. Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

## **11. Posebne mjere čuvanja**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji nakon Exp. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika: 28 dana

## **12. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša.

Pitajte veterinarailjekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni.

### **13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda**

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

### **14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja**

EU/2/17/210/001-003

Veličina pakiranja:

Kartonska kutija s 1 bočicom od 50 ml, 100 ml ili 250 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u**

{MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Podatci za kontakt:**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, proizvođač odgovoran za puštanje serije u prometi podatci za kontakt za prijavu sumnji na nuspojave

Ceva Santé Animale  
10 av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
Francuska  
Tel: +800 35 22 11 51  
Email: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

### **17. Ostale informacije:**

#### **Farmakodinamika**

Florfenikol djeluje inhibirajući sintezu proteina na razini ribosoma i djelovanje je bakteriostatsko i ovisno o vremenu. Laboratorijski testovi su pokazali da je florfenikol učinkovit protiv većine uobičajeno izoliranih patogenih bakterija odgovornih za pojavu respiratorne bolesti goveda što uključuje *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma bovis*. Djelovanje florfenikola je bakteriostatsko međutim, *in vitro* testovima dokazan je baktericidni učinak protiv *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Za bakterije *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida* utvrđene su sljedeće granične vrijednosti za florfenikol prema Institutu za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards institute, CLSI*) u 2020. godini, za respiratorne infekcije goveda: osjetljivo  $\leq 2\mu\text{g/ml}$ , umjereno osjetljivo  $4\mu\text{g/ml}$ , rezistentno  $\geq 8\mu\text{g/ml}$ .

Podaci o osjetljivosti terenskih izolata izdvojenih iz goveda, prikupljeni između 2019. i 2020. godine diljem Europe, pokazuju konstantnu učinkovitost florfenikola bez nalaza rezistentnih sojeva. *In vitro* minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) distribucijske vrijednosti za terenske izolate prikazane su u tablici ispod.

Vrsta	Raspon( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Histophilus somni</i> (n=29)	0,125 - 0,25	0,1	0,2
<i>Mannheimia haemolytica</i> (n=132)	0,25 - 16	0,7	1,1
<i>Pasteurella multocida</i> (n=144)	0,125 - 32	0,3	0,5

Ne postoje utvrđene granične vrijednosti za *Mycoplasma bovis* niti je CLSI standardizirao tehnike izolacije.

Rezistencija na florfenikol uglavnom je posredovana aktivnošću sustava efluks pumpe povezane sa specifičnim (Flo-R) ili nespecifičnim prijenosnim sustavima lijekovova (AcrAB-ToIC). Geni koji odgovaraju ovim mehanizmima kodirani su na promjenjivim genetičkim elementima kao što su plazmidi, transpozoni i kazete gena. Rezistencija ciljanih bakterija na florfenikol rijetko je prijavljivana, a vezana je uz efluks pumpu i prisutnost *floR* gena.

Meloksikam je nesteroidni protuupalni lijek (NSPUL) iz grupe oksikama čije se djelovanje temelji na inhibiciji sinteze prostaglandina, što dovodi do protuupalnog, antioksidativnog, analgetskog i antipiretičkog učinka. Smanjuje infiltraciju leukocita u upalom zahvaćeno tkivo. U manjoj mjeri inhibira kolagenom inducirano nakupljanje trombocita. Meloksikam ima i anti – endotoksična svojstva jer se pokazalo da inhibira stvaranje trombokšana B2, izazvano unosom endotoksina *E. Coli* u teladi, krava u laktaciji i svinja.

Bioraspodjeljivost meloksikama u kombiniranom proizvodu je niža i protuupalni učinak može trajati kraće u usporedbi s upotrebom meloksikama kao samostalne tvari.

Utjecaj te razlike na protuupalni učinak nije istražen u terenskim uvjetima. Međutim, 48 sati nakon primjene dokazan je čisti antipiretički učinak.

### Farmakokinetika

Nakon supkutanog davanja preporučene doze proizvoda od 1 ml/10 kg tjelesne težine najviša srednja koncentracija u serumu ( $C_{\text{max}}$ ) od 4,6 mg/l postigne se za 10 sati za florfenikol, odnosno 2,0 mg/l za 7 sati za meloksikam. Srednje razine u serumu zadržale su se iznad MIC<sub>90</sub> za 1  $\mu\text{g/ml}$  nakon 72 h, 0,5  $\mu\text{g/ml}$  nakon 120 h i 0,2  $\mu\text{g/ml}$  nakon 160 h.

Florfenikol se distribuira po cijelom tijelu i slabo se veže na proteine plazme (oko 20%). Meloksikam se veže na proteine plazme (97%) i najviše koncentracije su u dobro prokrvljenim organima.

Veći dio florfenikola se eliminira putem mokraćne, a manji dio preko izmeta s poluvremenom izlučivanja od oko 60 sati. Oko 50 % unesene doze meloksikama eliminira se putem mokraćne, a ostatak preko izmeta s poluvremenom izlučivanja od oko 23 sata.