

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

### Virkestoffer:

Florfenikol ..... 400 mg

Meloksikam ..... 5 mg

### Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler
Dimetylsulfoksid
Glyserolformal, stabilisert

Klar, gul oppløsning.

## 3. KLINISK INFORMASJON

### 3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe.

### 3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

Terapeutisk behandling av luftveissykdom hos storfe (bovine respiratory disease - BRD) forbundet med *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis* som er forbundet med pyreksi.

### 3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt lever-, hjerte- eller nyrefunksjon og blødningsforstyrrelser, eller der det er påvist ulcerogene gastrointestinale lesjoner.

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet/virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

### 3.4 Særlige advarsler

Det skjer ingen bakteriell utryddelse av *Mycoplasma bovis*.

Klinisk effekt mot *M. bovis* er bare vist ved blandede infeksjoner.

### 3.5 Særlige forholdsregler for bruk

#### Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Preparatet skal brukes på bakgrunn av identifisering og følsomhetstesting av målpatogenet/ene. Hvis det ikke er mulig, skal behandlingen være basert på epidemiologisk informasjon og kunnskap om følsomheten til målpatogener på gården eller lokalt/regionalt.

Preparatet skal brukes i samsvar med offisielle, nasjonale og regionale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for antimikrobiell resistens (lavere AMEG-kategori) skal velges til førstelinjebehandling hvis følsomhetstesting tyder på at det sannsynligvis vil være effektivt.

Skal ikke brukes til profylakse eller metafylakse.

Unngå bruk til dyr som er alvorlig dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive ettersom det er en potensiell risiko for nyretoksisitet. I mangel av sikkerhetsdata er det ikke anbefalt å bruke preparatet hos kalver yngre enn 4 uker.

#### Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Preparatet er noe irriterende for øyne. Ved sprut i øynene, skyll dem umiddelbart med store mengder vann.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor florfenikol, meloksikam eller noen av hjelpestoffene bør unngå kontakt med preparatet.

Doseavhengige maternotoksiske og føtotoksiske effekter er observert etter oral administrasjon av meloksikam til drektige rotter. Veterinærpreparatet skal derfor ikke håndteres av gravide kvinner.

#### Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

### **3.6 Bivirkninger**

Storfe:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Hevelse på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, varme på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet; *
Ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Umiddelbar smerte ved injeksjon**

\* Går vanligvis tilbake uten behandling i løpet av 5 til 15 dager, men kan vedvare i opptil 49 dager.

\*\* Smerte på injeksjonsstedet er av moderat intensitet og manifesteres som bevegelse av hode eller nakke.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se også avsnitt 16 i pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

### **3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging**

#### Drektighet og diegiving

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under reproduksjon, drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

#### Fertilitet

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl (se pkt. 3.3).

### **3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Preparatet skal ikke gis sammen med glukokortikoider, eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, eller med antikoaguleringsmidler.

### 3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Til subkutan bruk.

En subkutan injeksjon med en engangsdose på 40 mg florfenikol/kg kroppsvekt og 0,5 mg meloksikam/kg kroppsvekt (dvs. 1 ml/10 kg kroppsvekt).

Enkeltdosens volum bør ikke overskride 15 ml pr. injeksjonssted. Injeksjonen skal kun gis i halsregionen.

For å sikre korrekt dosering bør kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig. For 250 ml hetteglass, kan gummiproppen punkteres høyst 20 ganger. Ellers anbefales bruk av en flerdosesprøyte.

### 3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Hos kalver før drøvtyggerstadiet, var gjentatt administrasjon av anbefalt dose én gang ukentlig i tre uker godt tolerert, og likeledes én enkeltadministrasjon av 3 ganger (3x) anbefalt dose.

Gjentatt ukentlig administrasjon av overdoser (3x og 5x anbefalt dose) hos kalver var forbundet med nedsatt melkekonsum, nedsatt vektøkning, løs fæces eller diaré.

Gjentatt ukentlig administrasjon av en 3x dose var dødelig hos 1 av 8 kalver etter den tredje administrasjonen.

Gjentatt ukentlig administrasjon av en 5x dose var dødelig hos 7 av 8 kalver etter den tredje administrasjonen.

Omfanget av disse bivirkningene var doseavhengig. Makroskopiske intestinale lesjoner ble observert post-mortem (fibrin, sår i løpemagen, blødningsflekker og fortykning av løpemageveggen).

### 3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

### 3.12 Tilbakeholdelsestider

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige kuer som skal produsere melk til konsum, skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

## 4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

### 4.1 ATCvet-kode: QJ01B A99.

### 4.2 Farmakodynamikk

Florfenikol virker ved å hemme proteinsyntesen på ribosomnivå, og dets virkning er bakteriostatisk og tidsavhengig. Laboratorietester har vist at florfenikol er aktiv mot de mest vanlige isolerte bakterielle patogener som er involvert ved infeksjoner i luftveiene hos storfe, inkl. *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis*.

Florfenikol er ansett å være bakteriostatisk, men *in vitro*-studier viser baktericid effekt mot *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

For *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida* ble følgende brytningspunkter for florfenikol etablert i 2020 av CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) for luftveispogener hos storfe: følsom  $\leq 2$  mikrog/ml, intermedier: 4 mikrog/ml, resistent:  $\geq 8$  mikrog/ml.

Overvåkningsdata på følsomheten hos feltisolater fra storfe, samlet i 2019 og 2020 i Europa, viser konsistent effektivitet av florfenikol, uten at resistente isolater ble funnet. Verdiene for den minst hemmende konsentrasjon (MIC), bestemt ved *in vitro* studier, for disse feltisolatene er presentert i tabellen nedenfor.

Art	Variasjonsbredde (mikrog/ml)	MIC <sub>50</sub> (mikrog/ml)	MIC <sub>90</sub> (mikrog/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

Det er ikke bestemt brytningspunkter for *Mycoplasma bovis*, og ingen dyrkingsmetoder er standardisert av CLSI.

Resistens overfor florfenikol er primært mediert av et efflukssystem og skyldes et spesifikt transportprotein (Flo-R) eller et multidrug transportprotein (AcrAB-TolC). Genene bak disse mekanismene er kodet på mobile genelementer som plasmider, transposon eller genkassetter. Resistens overfor florfenikol hos målpatogenene er rapportert bare i sjeldne tilfeller og var relatert til efflukspumpen og forekomst av *floR*-genet.

Meloksikam er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) i oksikamklassen som virker ved å hemme prostaglandinsyntesen, og dermed gir antiinflammatorisk, anti-eksudativ, analgetisk og antipyretisk effekt. Leukocytinfiltrasjonen i det betente vevet reduseres. I mindre grad hemmer meloksikam også kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Meloksikam har også antiendotoksiske egenskaper fordi det er påvist å hemme produksjonen av tromboksan B2 indusert av *E.coli* endotoksin etter administrasjon hos kalver, lakterende kuer og griser.

Biotilgjengeligheten til meloksikam i dette kombinasjonspreparatet er lavere enn ved bruk av meloksikam administrert alene. Virkningen av denne forskjellen på antiinflammatoriske effekter er ikke undersøkt i feltforsøk. En klar antipyretisk effekt er imidlertid påvist i de første 48 timer etter administrasjon.

### 4.3 Farmakokinetikk

Etter subkutan administrasjon av preparatet i anbefalt dose på 1 ml/10 kg kroppsvekt, ble gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) på 4,6 mg/l og 2,0 mg/l oppnådd etter 10 timer (t) og 7 timer etter dosering for henholdsvis florfenikol og meloksikam. Effektive plasmanivåer av florfenikol ble opprettholdt over en MIC<sub>90</sub> på 1 mikrog/ml, 0,5 mikrog/ml og 0,2 mikrog/ml i henholdsvis 72 t, 120 t og 160 t.

Florfenikol distribueres i stor grad i hele kroppen og har lav plasmaproteinbinding (ca. 20 %). Meloksikam bindes i stor grad til plasmaproteiner (97 %) og distribueres i alle godt perfuserede organer. Florfenikol utskilles hovedsakelig via urin og til en viss grad via fæces, med en halveringstid på ca. 60 t. Meloksikam utskilles likt via urin og fæces, med en halveringstid på ca. 23 t.

## 5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 5.1 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

### 5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.  
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

### **5.3. Oppbevaringsbetingelser**

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **5.4 Indre emballasje, type og sammensetning**

50 ml, 100 ml eller 250 ml gjennomsiktige hetteglass av flerlags plast (polypropylen/etylenvinylalkohol/polypropylen) med klorobutylgummipropp og aluminiums- og plasthette.

#### Pakningsstørrelse:

Pappeske med 1 hetteglass på 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater**

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingsystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

## **6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ceva Santé Animale

## **7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/2/17/210/001-003

## **8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/05/2017

## **9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN**

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

## **10. RESEPTSTATUS**

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **VEDLEGG II**

### **ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ingen

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

Pappeske med 50 ml, 100 ml, og 250 ml hetteglass

**1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Florfenikol 400 mg/ml  
Meloksikam 5 mg/ml

**3. PAKNINGSSTØRRELSE**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**4. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Storfe

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**

Subkutan bruk.

**7. TILBAKEHOLDELSESTIDER**

Tilbakeholdelsestid:

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum. Drektige kuer som skal produsere melk til konsum, skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

**8. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd bruk innen 28 dager, før \_\_/\_\_/\_\_.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**11. TEKSTEN “TIL DYR”**

Til dyr.

**12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**



Ceva Santé Animale

**14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

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

**15. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

Hetteglass med 100 ml og 250 ml

**1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Florfenikol 400 mg/ml  
Meloksikam 5 mg/ml

**3. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Storfe

**4. TILFØRSELSVEIER**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**5. TILBAKEHOLDELSESTIDER**

Tilbakeholdelsestid:

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum. Drektige kuer som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

**6. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd bruk innen 28 dager.

**7. OPPBEVARINGSBETINGELSER****8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ceva Santé Animale

**9. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

Hetteglass med 50 ml

**1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Zeleris



**2. KVANTITATIVE OPPLYSNINGER OM VIRKESTOFFENE**

Florfenikol 400 mg/ml

Meloksikam 5 mg/ml

**3. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**4. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd bruk innen 28 dager.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## PAKNINGSVEDLEGG

### 1. Veterinærpreparatets navn

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe

### 2. Innholdsstoffer

Hver ml inneholder:

#### Virkestoffer:

Florfenikol 400 mg

Meloksikam 5 mg

Klar, gul oppløsning.

### 3. Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe.

### 4. Indikasjoner for bruk

Terapeutisk behandling av luftveissykdom hos storfe (bovine respiratory disease - BRD) som skyldes *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis* som er forbundet med feber.

### 5. Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt lever-, hjerte- eller nyrefunksjon og blødningsforstyrrelser, eller der det er påvist sårlignende skader i mage-tarmsystemet.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

### 6. Særlige advarsler

#### Særlige advarsler:

Det skjer ingen bakteriell utryddelse av *Mycoplasma bovis*.

Klinisk effekt mot *M. bovis* er bare vist ved blandede infeksjoner.

#### Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Preparatet skal brukes på bakgrunn av identifisering og følsomhetstesting av målpatogenet/ene. Hvis det ikke er mulig, skal behandlingen være basert på epidemiologisk informasjon og kunnskap om følsomheten til målpatogener på gården eller lokalt/regionalt.

Preparatet skal brukes i samsvar med offisielle, nasjonale og regionale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for antimikrobiell resistens (lavere AMEG-kategori) skal velges til førstelinjebehandling hvis følsomhetstesting tyder på at det sannsynligvis vil være effektivt.

Skal ikke brukes til profylakse eller metafylakse.

Unngå bruk til dyr som er alvorlig uttørkede (dehydrerte), har redusert blodvolum (hypovolemiske) eller har lavt blodtrykk (hypotensive), ettersom det er en potensiell risiko for skadelig virkning på nyrene.

På grunn av mangel på sikkerhetsdata, er det ikke anbefalt å bruke preparatet til kalver yngre enn 4 uker.

#### Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Preparatet er noe irriterende for øyne. Ved sprut i øynene, skyll dem umiddelbart med store mengder vann.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten. Personer med kjent overfølsomhet overfor florfenikol, meloksikam eller noen av hjelpestoffene bør unngå kontakt med veterinærpreparatet.

Doseavhengige toksiske effekter er observert på mordyr og foster etter tilførsel av meloksikam via munnen til drektige rotter. Veterinærpreparatet bør derfor ikke håndteres av gravide kvinner.

#### Drektighet og diegiving:

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under avl, drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

#### Fertilitet:

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl (se avsnitt "Kontraindikasjoner").

#### Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Preparatet skal ikke gis sammen med glukokortikoider, eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, eller med antikoaguleringsmidler.

#### Overdosering:

Hos kalver før drøvtyggerstadiet, var gjentatt tilførsel av anbefalt dose én gang ukentlig i tre uker godt tolerert, og likeledes en enkelttilførsel av 3 ganger (3x) anbefalt dose.

Gjentatt ukentlig tilførsel av overdoser (3x og 5x anbefalt dose) hos kalver var forbundet med nedsatt inntak av melk, nedsatt vektøkning, løs avføring eller diaré.

Gjentatt ukentlig tilførsel av en 3x dose var dødelig hos 1 av 8 kalver etter den tredje tilførselen.

Gjentatt ukentlig tilførsel av en 5x dose var dødelig hos 7 av 8 kalver etter den tredje tilførselen.

Omfanget av disse bivirkningene var doseavhengig. Forandringer i mage-tarmsystemet som er synlig for øyet ble observert etter døden (fibrin, sår i løpemagen, blødningsflekker og fortykning av løpemageveggen).

#### Relevante uforlikeligheter:

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

## **7. Bivirkninger**

Storfe:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):
hevelse på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet (vevet blir hardt), varme på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet *
Ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
umiddelbar smerte ved injeksjon **

\* Går vanligvis tilbake uten behandling i løpet av 5 til 15 dager, men kan vedvare i opptil 49 dager.

\*\* Smerte på injeksjonsstedet er av moderat intensitet og manifesteres som bevegelse av hode eller nakke.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det muliggjør kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette



pakningsvedlegget, eller du tror at preparatet ikke har virket, vennligst kontakt, i første omgang, din veterinær for rapportering av bivirkningen. Du kan også rapportere om enhver bivirkning til innehaveren av markedsføringstillatelsen ved hjelp av kontaktinformasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget, eller via det nasjonale rapporteringssystemet ditt: <https://legemiddelverket.no/bivirkningsmelding-vet>.

## **8. Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte**

Gis med sprøyte under huden (subkutan bruk).

40 mg florfenikol per kg kroppsvekt og 0,5 mg meloksikam per kg kroppsvekt (dvs. 1 ml / 10 kg kroppsvekt) gis under huden (subkutant) som en engangsdose.

Dosevolumet bør ikke overstige 15 ml per injeksjonssted. Injeksjonen skal kun gis i halsregionen.

For 250 ml hetteglass kan gummiproppen punkteres høyst 20 ganger. Ellers anbefales bruk av en flerdosesprøyte.

## **9. Opplysninger om korrekt bruk**

For å sikre korrekt dosering bør kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig.

## **10. Tilbakeholdelsestider**

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige kuer som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

## **11. Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette preparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken etter Exp. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

## **12. Avfallshåndtering**

Du må ikke kvitte deg med preparatet via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og egnede nasjonale innsamlingssystemer. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med preparater som ikke lenger er nødvendig.

### **13. Reseptstatus**

Preparat underlagt reseptplikt.

### **14. Markedsføringstillatelsesnumre og pakningsstørrelser**

EU/2/17/210/001-003

#### Pakningsstørrelse:

Pappeske med 1 hetteglass på 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **15. Dato for siste oppdatering av pakningsvedlegget**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Kontaktinformasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse og kontaktinformasjon for å rapportere mistenkte bivirkninger:

Ceva Santé Animale  
10 av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
Frankrike  
Telefonnummer: +800 35 22 11 51  
E-post: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

### **17. Ytterligere informasjon**

#### Farmakodynamikk

Florfenikol virker ved å hemme proteinsyntesen på ribosomnivå og dets virkning er bakteriostatisk og tidsavhengig. Laborrietester har vist at florfenikol er aktiv mot de mest vanlige isolerte bakterielle patogener som er involvert ved infeksjoner i luftveiene hos storfe, inkl. *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis*.

Florfenikol er ansett å være bakteriehemmende (bakteriostatisk), men *in vitro*-studier viser bakteriedrepende (baktericid) effekt mot *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

For *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida* er følgende brytningspunkter bestemt av CLSI («Clinical and Laboratory Standards institute») i 2020 for luftveispogener hos storfe: følsom  $\leq 2$  mikrogram/ml, intermediær: 4 mikrogram/ml, resistent:  $\geq 8$  mikrogram/ml.

Overvåkningsdata på følsomheten hos feltisolater fra storfe, samlet i 2019 og 2020 i Europa, viser konsistent effektivitet av florfenikol, uten at resistente isolater ble funnet. Verdiene for den minst hemmende konsentrasjon (MIC), bestemt ved *in vitro* studier, for disse feltisolatene er presentert i tabellen nedenfor.

Art	Variasjonsbredde (mikrog/ml)	MIC <sub>50</sub> (mikrog/ml)	MIC <sub>90</sub> (mikrog/ml)
<i>Histophilus somni</i> (n = 29)	0,125 – 0,25	0,1	0,2
<i>Mannheimia haemolytica</i> (n = 132)	0,25 – 164	0,7	1,1
<i>Pasteurella multocida</i> (n = 144)	0,125 – 328	0,3	0,5

Det er ikke bestemt brytningspunkter for *Mycoplasma bovis*, og ingen dyrkingsmetoder er standardisert av CLSI.

Resistens overfor florfenikol er primært mediert av et efflukssystem og skyldes et spesifikt transportprotein (Flo-R) eller et multidrug transportprotein (AcrAB-TolC). Genene bak disse mekanismene er kodet på mobile genelementer som plasmider, transposon eller genkassetter. Resistens overfor florfenikol hos målpatogenene er rapportert bare i sjeldne tilfeller og var relatert til efflukspumpen og forekomst av flo-R-genet.

Meloksikam er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) i oksikamklassen som virker ved å hemme prostaglandinsyntesen, og dermed gir antiinflammatorisk, anti-eksudativ, analgetisk og antipyretisk effekt. Leukocytinfiltrasjonen i betent vev reduseres. I mindre grad hemmer meloksikam også kollagenindusert trombocyttagregasjon. Meloksikam har også anti-endotoksiske egenskaper da substansen er vist å hemme produksjonen av tromboksan B2 induert ved *E.coli* endotoksinadministrasjon til kalver, lakterende kuer og gris.

Biotilgjengeligheten til meloksikam i dette kombinasjonspreparatet er lavere enn ved bruk av meloksikam administrert alene. Virkningen av denne forskjellen på antiinflammatoriske effekter er ikke undersøkt i feltforsøk. En klar febersenkende effekt er imidlertid påvist i de første 48 timer etter administrasjon.

#### Farmakokinetikk

Etter subkutan tilførsel av anbefalt dose på 1 ml/10 kg kroppsvekt, ble gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C<sub>max</sub>) på 4,6 mg/l og 2,0 mg/l oppnådd etter 10 timer (t) og 7 timer etter dosering for henholdsvis florfenikol og meloksikam. Effektive plasmanivåer av florfenikol ble opprettholdt over MIC<sub>90</sub> på 1 mikrog/ml, 0,5mikrog/ml og 0,2 mikrog/ml i henholdsvis 72 t, 120 t og 160 t.

Florfenikol distribueres i stor grad i hele kroppen og har lav plasmaproteinbinding (ca. 20 %).

Meloksikam bindes i stor grad til plasmaproteiner (97 %) og distribueres i alle organer med god blodgjennomstrømming.

Florfenikol utskilles hovedsakelig via urin og til en viss grad via fæces, med en halveringstid på ca. 60 t. Meloksikam utskilles likt i urin og feces, med en halveringstid på ca. 23 t.