

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller:

Aktiva substanser:

Florfenikol 400 mg
Meloxicam 5 mg

Hjälpämne(n):

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar
Dimetylsulfoxid
Stabiliserad glycerolformal

Klar, gul lösning.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Nötkreatur

3.2 Indikationer för varje djurslag

För behandling av infektioner i luftvägarna hos nötkreatur (Bovine respiratory disease, BRD) orsakade av *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma bovis* i samband med feber.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte på vuxna tjurar avsedda att användas som avelsdjur.

Använd inte till djur med nedsatt lever-, hjärt- eller njurfunktion och blödningsrubbnings eller om det förekommer tecken på gastrointestinala sår och blödningar.

Använd inte vid överkänslighet mot de aktiva substanserna, eller mot något av hjälpämnena.

3.4 Särskilda varningar

Bakteriell eliminering av *Mycoplasma bovis* uppnås inte.

Klinisk effekt mot *Mycoplasma bovis* har endast påvisats vid blandinfektioner.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Användning av produkten ska baseras på identifiering och bestämning av känslighet hos målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känslighet hos målpatogenerna på gårdsnivå eller på lokal/regional nivå.

Användning av produkten bör ske enligt officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antibiotika.

Ett antibiotikum med lägre risk för selektion av resistenta bakterier (lägre AMEG kategori) bör användas som förstahandsval när känslighetstest visar att en sådan användning sannolikt kommer att vara effektiv.

Får ej användas som profylax eller metafylax.

Undvik användning till djur som är kraftigt uttorkade, hypovolemiska eller hypotensiva eftersom det finns potentiell risk för skador på njurarna. I avsaknad av säkerhetsdata rekommenderas inte användning av läkemedlet till kalvar som är yngre än 4 veckor.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Läkemedlet är lindrigt irriterande för ögat. Skölj bort stänk från ögonen omedelbart med rikligt med vatten.

Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Personer som är överkänsliga mot florfenikol, meloxicam eller något av hjälpämnen ska undvika kontakt med läkemedlet.

Dosberoende toxiska effekter på moderdjur och foster har observerats efter oral administrering av meloxicam till dräktiga råttor. Detta läkemedel bör därför inte hanteras av gravida kvinnor.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant

3.6 Biverkningar

Nötkreatur:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Svullnad, förhårdnad, värme och smärta vid injektionsstället*
Obestämmd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data):	Omedelbar smärta i samband med injektion**

* Går vanligtvis tillbaka utan behandling inom 5 till 15 dagar, men kan kvarstå i upp till 49 dagar.

** Smärta vid injektionsstället är måttlig och uppvisas genom rörelse på huvud och hals.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se även avsnitt 16 "Kontaktuppgifter" i bipacksedeln.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Dräktighet och laktation:

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts hos avelsdjur, under dräktighet och laktation. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Fertilitet:

Använd inte på vuxna tjurar avsedda att användas som avelsdjur (se avsnitt 3.3).

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ska inte ges samtidigt med glukokortikoider, andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller antikoagulantia.

3.9 Administreringsvägar och dosering

Subkutan användning.

En subkutan injektion på 40 mg florfenikol/kg kroppsvikt och 0,5 mg meloxicam/kg kroppsvikt (dvs. 1 ml/10 kg kroppsvikt).

Dosvolymen bör inte överskrida 15 ml per injektionsställe. Injektion bör endast ges i halsområdet. För att säkerställa korrekt dos, ska kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Gummimembranet på 250 ml injektionsflaskor kan punkteras upp till 20 gånger. Annars rekommenderas användning av en flerdosspruta.

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Upprepad administrering av den rekommenderade dosen en gång i veckan under tre veckor samt en engångsdos med 3 gånger den rekommenderade dosen tolererades väl hos kalvar som inte börjat idissla ännu. Upprepad överdosering (3 gånger och 5 gånger rekommenderad dos) en gång i veckan associerades med minskat intag av mjölk, minskad viktuppgång, mjuk avföring eller diarré hos kalvar.

Upprepad administrering av 3 gånger rekommenderad dos, en gång i veckan till 8 kalvar ledde till 1 dödsfall efter den tredje administreringen. Upprepad administrering av 5 gånger rekommenderad dos, en gång i veckan till 8 kalvar ledde till 7 dödsfall efter den tredje administreringen. Omfattningen av biverkningarna var dosberoende. Vid obduktion observerades makroskopiska skador i mag-tarmkanalen (närvaro av fibrin, sårbildningar i löpmagen, punktformiga blödningar och förtjockning av löpmagsväggen).

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karestider

Kött och slaktbiprodukter: 56 dygn.

Mjölk: Ej godkänt för användning till djur som producerar mjölk för humankonsumtion. Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom 2 månader före förväntad nedkomst.

4 FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod: QJ01BA99.

4.2 Farmakodynamik

Florfenikol verkar genom att hämma proteinsyntesen på ribosomal nivå och är bakteriostatiskt och tidsberoende. *In vitro*-testning har visat att florfenikol är verksamt mot de bakteriella patogener som oftast isoleras vid respiratoriska sjukdomar hos nötkreatur inklusive *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma bovis*.

Florfenikol anses vara en bakteriostatisk substans men *in vitro*-studier visar dock bactericid verkan mot *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Följande brytpunkter gällande florfenikol har år 2020 fastställts av CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) för de bovina respiratoriska patogenerna *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, och *Pasteurella multocida*: känsliga ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, intermediära: 4 $\mu\text{g/ml}$, resistenta: ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Övervakning av känslighet har visat att florfenikol har effekt hos fältisolat från nötkreatur insamlat inom Europa år 2019 och 2020, resistens har inte påvisats. Distributionen av värdena på *in vitro* Minimum Inhibitory Concentration (MIC) för dessa fältisolat visas i tabellen nedan.

Bakterieart	Omfång (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/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 finns inte några etablerade brytpunkter för *Mycoplasma bovis* och inte heller några odlingstekniker som har standardiserats av CLSI.

Resistens mot florfenikol medieras huvudsakligen via ett effluxsystem med en specifik (Flo-R) eller ospecifik (s k multidrug) transportör (AcrAB-TolC). Generna som kodar för dessa mekanismer finns på mobila genetiska element såsom plasmider, transposoner eller genkassetter. Resistens mot florfenikol hos målpatogenerna har bara rapporterats vid ett fåtal tillfällen och associerades med en effluxpump och närvaro av floR-genen.

Meloxicam är en icke-steroid antiinflammatorisk substans (NSAID) tillhörande oxikamgruppen som verkar genom hämning av prostaglandinsyntesen och därigenom utövar antiinflammatoriska, antiexsudativa, analgetiska och antipyretiska effekter. Den minskar leukocytinfiltration i inflammerad vävnad och i mindre utsträckning hämmas även kollageninducerad trombocytaggregation. Meloxicam har även antiendotoxinegenskaper eftersom substansen har visats hämma produktionen av tromboxan B2 inducerad av administrering av *E.coli*-endotoxin till kalvar, lakterande kor och svin. Biotillgängligheten för meloxicam i denna kombinationsprodukt är lägre i jämförelse med när meloxicam används och administreras för sig själv. Genomslaget för denna skillnad i antiinflammatorisk effekt har inte undersökts i fältstudier under naturliga förhållanden. Dock har en tydligt febernedsättande effekt visats under de första 48 timmarna efter administrering.

4.3 Farmakokinetik

Efter subkutan administrering av läkemedlet enligt rekommenderad dos på 1 ml/10 kg kroppsvikt uppnås maximal plasmakoncentration (C_{max}) 4,6 mg/l (florfenikol) och 2,0 mg/ml (meloxicam) 10 respektive 7 timmar efter administrering. Verksamma plasmanivåer av florfenikol upprätthålls över MIC₉₀ 1 µg/ml, 0,5µg/ml och 0,2 µg/ml under 72, 120 respektive 160 timmar.

Florfenikol distribueras till stor del i hela kroppen och har låg plasmaproteinbindning (ungefär 20%). Meloxicam binds i hög grad till plasmaproteiner (97%) och distribueras till alla organ med bra genomblödning.

Florfenikol utsöndras huvudsakligen via urinen och till viss del via faeces med en halveringstid på cirka 60 timmar. Meloxicam utsöndras till hälften via urin och till hälften via faeces med en halveringstid på cirka 23 timmar.

5 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Transparent injektionsflaska i flerlagerplast (polypropen/etylvinylalkohol/polypropen) med klorobutylgummipropp samt aluminium och plastkapsyl innehållande 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Förpackningsstorlek:

Pappkartong med 1 injektionsflaska innehållande 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

6 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceva Santé Animale

7 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/17/210/001–003

8 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 15/05/2017.

9 DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD/MM/YYYY}

10 KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

BILAGA II

ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Inga

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Pappkartong med 50 ml, 100 ml samt 250 ml injektionsflaskor

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Florfenikol 400 mg/ml
Meloxicam 5 mg/ml

3. FÖRPACKNINGSTORLEK

50 ml
100 ml
250 ml

4. DJURSLAG

Nötkreatur

5. INDIKATIONER**6. ADMINISTRERINGSVÄGAR**

Subkutan användning.

7. KARENSTIDER

Karenstid:

Kött och slaktbiprodukter: 56 dygn.

Mjölk: Ej godkänt för användning till djur som producerar mjölk för humankonsumtion. Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom 2 månader före förväntad nedkomst.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dagar, senast _/_/._

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. TEXTEN "LÄS BIPACKSEDELN FÖRE ANVÄNDNING"

Läs bipacksedeln före användning.

11. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

12. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

13. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING



Ceva Santé Animale

14. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/17/210/001 50 ml

EU/2/17/210/002 100 ml

EU/2/17/210/003 250 ml

15. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

Injektionsflaska 100 ml samt 250 ml

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Florfenikol 400 mg/ml
Meloxicam 5 mg/ml

3. DJURSLAG

Nötkreatur

4. ADMINISTRERINGSVÄGAR

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

5. KARENSTIDER

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 56 dygn.
Mjolk: Ej godkänt för användning till djur som producerar mjölk för humankonsumtion. Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom 2 månader före förväntad nedkomst.

6. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}
Öppnad förpackning ska användas inom 28 dagar.

7. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

8. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING



Ceva Santé Animale

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska 50 ml

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Zeleris



2. KVANTITATIVA UPPGIFTER OM DE AKTIVA SUBSTANSERNA

Florfenicol 400 mg/ml

Meloxicam 5 mg/m

3. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

4. UTGÅNGSDATUM

EXP{månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dagar.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

1. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur

2. Sammansättning

Varje ml innehåller:

Aktiva substanser:

Florfenikol 400 mg

Meloxicam 5 mg

Klar, gul lösning.

3. Djurslag

Nötkreatur

4. Användningsområden

För behandling av infektioner i luftvägarna och feber hos nötkreatur (Bovine respiratory disease, BRD), orsakade av *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma bovis* i samband med feber.

5. Kontraindikationer

Använd inte på vuxna tjurar avsedda att användas som avelsdjur.

Använd inte till djur med nedsatt lever-, hjärt- eller njurfunktion och blödningsrubbnings eller om det förekommer tecken på sår och blödningar i mage/tarm.

Använd inte vid överkänslighet mot de aktiva substanserna, eller mot något av hjälpämnen.

6. Särskilda varningar

Särskilda varningar:

Bakteriell eliminering av *Mycoplasma bovis* uppnås inte.

Klinisk effekt mot *Mycoplasma bovis* har endast påvisats vid blandinfektioner.

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning hos det avsedda djurslaget:

Användning av produkten ska baseras på identifiering och bestämning av känslighet hos målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känslighet hos målpatogenerna på gårdsnivå eller på lokal/regional nivå.

Användning av produkten bör ske enligt officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antibiotika.

Ett antibiotikum med lägre risk för selektion av resistenta bakterier (lägre AMEG kategori) bör användas som förstahandsval när känslighetstest visar att en sådan användning sannolikt kommer att vara effektiv.

Får ej användas som profylax eller metafylax.

Undvik användning till djur som är kraftigt uttorkade, som har förlorat mycket blod och/eller vätska eller som har lågt blodtryck eftersom det finns risk för skador på njurarna. I avsaknad av säkerhetsdata rekommenderas inte användning av läkemedlet till kalvar som är yngre än 4 veckor.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Läkemedlet är lindrigt irriterande för ögat. Skölj bort stänk från ögonen omedelbart med rikligt med vatten.

Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Personer som är överkänsliga mot florfenikol, meloxicam eller något av hjälpämnen ska undvika kontakt med läkemedlet.

Dosberoende toxiska effekter på moderdjur och foster har observerats efter oral administrering av meloxicam till dräktiga råttor. Detta läkemedel bör därför inte hanteras av gravida kvinnor.

Dräktighet och digivning:

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts hos avelsdjur, under dräktighet och digivning.

Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Fertilitet:

Använd inte på vuxna tjurar avsedda att användas som avelsdjur (se avsnitt "Kontraindikationer").

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Ska inte ges samtidigt med glukokortikoider, andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller antikoagulantia.

Överdoser:

Upprepad dosering av den rekommenderade dosen en gång i veckan under tre veckor samt en engångsdos med 3 gånger den rekommenderade dosen tolererades väl hos kalvar som inte börjat idissla ännu. Upprepad överdosering (3 gånger och 5 gånger rekommenderad dos) en gång i veckan förknippades med minskat intag av mjölk, minskad viktuppgång, mjuk avföring eller diarré hos kalvar. Upprepad dosering av 3 gånger rekommenderad dos, en gång i veckan till 8 kalvar ledde till 1 dödsfall efter det tredje dostillfället. Upprepad dosering av 5 gånger rekommenderad dos, en gång i veckan till 8 kalvar ledde till 7 dödsfall efter det tredje dostillfället.

Omfattningen av biverkningarna var dosberoende. Vid obduktion observerades makroskopiska skador i mag-tarmkanalen (närvaro av fibrin, sårbildningar i löpmagen, punktformiga blödningar och förtjockning av löpmagsväggen).

Viktiga blandbarhetsproblem:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

7. Biverkningar

Nötkreatur:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):
svullnad, förhårdnad, värme och smärta vid injektionsstället*
Obestämmd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data):
omedelbar smärta vid injektion**

*Går vanligtvis tillbaka utan behandling inom 5 till 15 dagar men kan kvarstå i upp till 49 dagar.

**Smärta vid injektionsstället är måttlig och uppvisas genom rörelse på huvud och hals.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela i första hand din veterinär. Du kan också rapportera eventuella biverkningar till innehavaren av godkännande för försäljning genom att använda

kontaktuppgifterna i slutet av denna bipacksedel, eller via ditt nationella rapporteringssystem:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

8. Dosering för varje djurslag, administreringsätt och administreringsväg(ar)

Subkutan användning.

En subkutan injektion på 40 mg florfenikol/kg kroppsvikt och 0,5 mg meloxicam/kg kroppsvikt (dvs. 1 ml/10 kg kroppsvikt).

Dosvolymen bör inte överskrida 15 ml per injektionsställe. Injektion bör endast ges i halsområdet.

Gummimembranet på 250 ml injektionsflaskor kan punkteras upp till 20 gånger. Annars rekommenderas användning av en flerdosspruta.

9. Råd om korrekt administrering

För att säkerställa korrekt dos, ska kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt.

10. Karenstider

Kött och slaktbiprodukter: 56 dygn.

Mjolk: Ej godkänt för användning till djur som producerar mjölk för humankonsumtion. Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom 2 månader före förväntad nedkomst.

11. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 28 dagar.

12. Särskilda anvisningar för destruktions

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Fråga veterinär eller apotekspersonal hur man gör med läkemedel som inte längre används.

13. Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedlet

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

14. Nummer på godkännande för försäljning och förpackningsstorlekar

EU/2/17/210/001 - 003

Förpackningsstorlek:

Pappkartong med 1 injektionsflaska innehållande 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

15. Datum då bipacksedeln senast ändrades

{MM/ÅÅÅÅ}

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktuppgifter

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsplats och kontaktuppgifter för att rapportera misstänkta biverkningar:

Ceva Santé Animale

10 av. de La Ballastière

33500 Libourne

Frankrike

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Övrig information

Farmakodynamik

Florfenikol verkar genom att hämma proteinsyntesen på ribosomal nivå och är bakteriostatiskt och tidsberoende. *In vitro*-testning har visat att florfenikol är verksamt mot de bakteriella patogener som oftast isoleras vid respiratoriska sjukdomar hos nötkreatur inklusive *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma bovis*.

Florfenikol anses vara en bakteriostatisk substans men *in vitro*-studier visar dock bactericid verkan mot *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Följande brytpunkter gällande florfenikol har år 2020 fastställts av CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) för de bovina respiratoriska patogenerna *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, och *Pasteurella multocida*: känsliga ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, intermediära: 4 $\mu\text{g/ml}$, resistenta: ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Övervakning av känslighet har visat att florfenikol har effekt hos fältisolat från nötkreatur insamlat inom Europa år 2019 och 2020, resistens har inte påvisats. Distributionen av värdena på *in vitro* Minimum Inhibitory Concentration (MIC) för dessa fältisolat visas i tabellen nedan.

Bakterieart	Omfång ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<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

Det finns inte några etablerade brytpunkter för *Mycoplasma bovis* och inte heller några odlingstekniker som har standardiserats av CLSI.

Resistens mot florfenikol medieras huvudsakligen via ett effluxsystem med en specifik (Flo-R) eller ospecifik (s k multidrug) transportör (AcrAB-ToIC). Generna som kodar för dessa mekanismer finns på mobila genetiska element såsom plasmider, transposoner eller genkassetter. Resistens mot florfenikol hos målpatogenerna har bara rapporterats vid ett fåtal tillfällen och associerades med en effluxpump och närvaro av floR-genen.

Meloxicam är en icke-steroid antiinflammatorisk substans (NSAID) tillhörande oxikamgruppen som verkar genom hämning av prostaglandinsyntesen och därigenom utövar antiinflammatoriska, antiexsudativa, analgetiska och antipyretiska effekter. Den minskar leukocytinfiltration i inflammerad vävnad och i mindre utsträckning hämmas även kollageninducerad trombocyttaggregation. Meloxicam har även antiendotoxinegenskaper eftersom substansen har visats hämma produktionen av tromboxan B2 inducerad av administrering av *E.coli*-endotoxin till kalvar, lakterande kor och svin.

Biotillgängligheten för meloxicam i denna kombinationsprodukt är lägre i jämförelse med när meloxicam används och administreras för sig själv. Genomslaget för denna skillnad i antiinflammatorisk effekt har inte undersökts i fältstudier under naturliga förhållanden. Dock har ett tydligt febernedsättande effekt visats under de första 48 timmarna efter administrering.

Farmakokinetik

Efter subkutan administrering av läkemedlet enligt rekommenderad dos på 1 ml/10 kg kroppsvikt uppnås maximal plasmakoncentration (C_{max}) 4,6 mg/l (florfenikol) och 2,0 mg/ml (meloxicam) 10 respektive 7 timmar efter administrering. Verksamma plasmanivåer av florfenikol upprätthålls över MIC₉₀ 1 µg/ml, 0,5µg/ml och 0,2 µg/ml under 72, 120 respektive 160 timmar.

Florfenikol distribueras till stor del i hela kroppen och har låg plasmaproteinbindning (ungefär 20%). Meloxicam binds i hög grad till plasmaproteiner (97%) och distribueras till alla organ med bra genomblödning.

Florfenikol utsöndras huvudsakligen via urinen och till viss del via faeces med en halveringstid på cirka 60 timmar. Meloxicam utsöndras till hälften via urin och till hälften via faeces med en halveringstid på cirka 23 timmar.