

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solution injectable pour bovins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substances actives :

Chaque ml contient :

Substances actives :

Florfénicol 400 mg

Méloxicam 5 mg

Composition qualitative des excipients et autres constituants
Diméthylsulfoxyde
Glycérol formal, stabilisé

Solution jaune clair.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Traitement thérapeutique de broncho-pneumonie infectieuse bovine due à *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma bovis* associée à une hyperthermie

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les taureaux adultes destinés à la reproduction.

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale et de troubles hémorragiques, ou lorsqu'il existe des signes de lésions gastro-intestinales ulcéreuses.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en gardes particulières

Il n'y a pas d'éradication bactérienne de *Mycoplasma bovis*.

L'efficacité clinique contre *M. bovis* n'a été démontrée que dans les infections mixtes.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

L'utilisation du produit doit être basée sur l'identification et les tests de sensibilité du ou des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau de l'exploitation ou au niveau local/régional.

L'utilisation du produit doit être conforme aux politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de résistance antimicrobienne (catégorie AMEG inférieure) doit être utilisé pour le traitement de première intention lorsque les tests de sensibilité suggèrent l'efficacité probable de cette approche.

Ne pas utiliser pour la prophylaxie ou la métaphylaxie.

Éviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, en hypovolémie ou hypotension, car il existe un risque potentiel de toxicité rénale. En l'absence de données d'innocuité, il n'est pas recommandé d'utiliser le produit chez les veaux âgés de moins de 4 semaines.

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

Le produit est légèrement irritant pour l'œil. Rincer immédiatement et abondamment à l'eau les éclaboussures dans les yeux.

En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au florfénicol, au méloxicam ou à l'un des excipients doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Des effets maternotoxiques et foetotoxiques dépendants de la dose ont été observés après administration orale de méloxicam à des rats gravides. Par conséquent, le médicament vétérinaire ne doit pas être administré par des femmes enceintes.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Bovins :

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) :	Gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, chaleur au site d'injection, douleur au site d'injection*
Fréquence indéterminée (estimation impossible sur la base des données disponibles)	Douleur pendant l'injection**

* disparaissent généralement sans traitement dans les 5 à 15 jours, mais peuvent persister jusqu'à 49 jours.

**Douleur modérée (manifestée par un mouvement de la tête ou du cou).

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir également la rubrique « Coordonnées » de la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les reproducteurs, les femelles gravides et les femelles allaitantes.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Fertilité

Ne pas utiliser chez les taureaux adultes destinés à la reproduction (voir rubrique 4.3).

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Ne pas administrer en même temps que des glucocorticoïdes, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des anticoagulants.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie sous-cutanée.

Une seule injection sous-cutanée à une dose de 40 mg de florfénicol / kg de poids vif et de 0,5 mg de méloxicam / kg de poids vif (soit 1 ml / 10 kg de poids vif).

Le volume de la dose ne doit pas dépasser 15 ml par site d'injection. L'injection doit être administrée uniquement dans la zone de l'encolure.

Pour assurer une dose correcte, le poids vif doit être déterminé aussi précisément que possible. Pour les flacons de 250 ml, le bouchon en caoutchouc peut être perforé sans risque jusqu'à 20 fois. Sinon, l'utilisation d'une seringue à doses multiples est recommandée.

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Chez les veaux pré-ruminants, l'administration répétée de la dose recommandée une fois par semaine pendant trois semaines a été bien tolérée, ainsi qu'une administration unique de 3 fois (3x) la dose recommandée.

L'administration hebdomadaire répétée de surdoses (3x et 5x la dose recommandée) chez les veaux a été associée à une diminution de la consommation de lait, une diminution de la prise de poids, des fèces liquides ou de la diarrhée. Une administration hebdomadaire répétée de 3 fois la dose était mortelle chez 1 des 8 veaux après la troisième administration. L'administration hebdomadaire répétée de 5 fois la dose a été mortelle chez 7 des 8 veaux après la troisième administration.

L'ampleur de ces effets indésirables était dose-dépendante. Des lésions intestinales macroscopiques ont été observées post-mortem (présence de fibrine, ulcères abomasaux, points hémorragiques et épaissement de la paroi abomasale).

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Viande et abats : 56 jours.

Lait : Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les animaux gravides producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise bas.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet : QJ01BA99

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

Le florfénicol agit par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes au niveau du ribosome, il est donc bactériostatique et temps-dépendant.

Des tests en laboratoire ont montré que le florfénicol est actif contre les bactéries pathogènes les plus communément impliquées dans les pathologies respiratoires des bovins : *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma bovis*.

Le florfénicol est considéré bactériostatique, cependant, des tests *in-vitro* ont montré une activité bactéricide du florfénicol contre *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*.

Pour *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, les valeurs limites suivantes ont été déterminées par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) en 2020 pour le florfénicol dans les maladies respiratoires des bovins : sensibles $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, intermédiaire : $4 \mu\text{g/ml}$ et résistant $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. La résistance au florfénicol est principalement associée à la présence d'une pompe d'efflux spécifique (ex. Flo-R) ou multisubstance (ex. AcrAB-TolC). Les gènes qui correspondent à ces mécanismes sont codés sur des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, transposons et gènes-cassettes. Des résistances au florfénicol chez les agents pathogènes cibles n'ont été rapportées que très rarement, et étaient dues à un phénomène de résistance de pompe à efflux associée à un gène *floR*.

Les données de surveillance sur des pathogènes cibles isolés sur des bovins en Europe, 2019 et 2020 montrent une efficacité constante du florfénicol et l'absence d'isolats résistants.

Les concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) *in vitro* déterminées sur ces isolats sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Espèces bactériennes	Ecart ($\mu\text{g/ml}$)	CMI ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CMI 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

Il n'y a pas de seuils établis pour *Mycoplasma bovis* et aucune technique de culture n'a été normalisée par le CLSI.

La résistance au florfénicol est principalement associée à la présence d'une pompe d'efflux spécifique (ex. Flo-R) ou multisubstance (ex. AcrAB-TolC). Les gènes qui correspondent à ces mécanismes sont codés sur des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, transposons et gènes-cassettes. Des résistances au florfénicol chez les agents pathogènes cibles n'ont été rapportées que très rarement, et étaient dues à un phénomène de résistance de pompe à efflux associée à un gène *floR*.

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams. Il inhibe la synthèse des prostaglandines, ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antiexsudatives et antipyrétiques. Il réduit l'infiltration leucocytaire dans les tissus inflammés. A un moindre degré, il inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Le méloxicam possède également des propriétés anti-endotoxiques, car il a été démontré que le méloxicam inhibe la production de thromboxane B2 induite par l'endotoxine *E.coli*, après administration chez les veaux, les vaches en lactation et les porcs.

La biodisponibilité du méloxicam dans ce produit combiné est plus faible par rapport à l'utilisation du méloxicam comme mono-substance. L'impact de cette différence sur l'effet anti-inflammatoire n'a pas été étudié lors des essais terrains. Cependant, un effet antipyrétique net dans les 48 premières heures après l'administration a été démontré.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée du produit à la dose recommandée de 1 ml / 10 kg de poids vif, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 4,6 mg / l et de 2,0 mg / l apparaît respectivement à 10 heures (h) et 7 h après administration du florfénicol et du méloxicam. Des niveaux plasmatiques efficaces de florfénicol sont maintenus au-dessus de la CMI₉₀ de 1 $\mu\text{g} / \text{ml}$, 0,5 $\mu\text{g} / \text{ml}$ et 0,2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ pendant 72 h, 120 h et 160 h, respectivement.

Le florfénicol est largement distribué dans l'ensemble du corps et présente une faible liaison aux protéines plasmatiques (environ 20%). Le méloxicam est fortement lié aux protéines plasmatiques (97%) et est distribué dans tous les organes correctement perfusés.

Le florfénicol est principalement excrété par les urines et dans une faible mesure par les fèces avec une demi-vie d'environ 60 h. L'excrétion du méloxicam est également répartie entre les urines et les fèces, avec une demi-vie d'environ 23 h.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

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

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

5.3 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons plastiques translucides multicouches (polypropylène / éthylène-alcool vinylique / polypropylène) avec bouchons en caoutchouc chlorobutyle et capsules en aluminium et plastique, contenant 50 ml, 100 ml ou 250 ml.

Présentations :

Boîte de 1 flacon de 50 ml, 100 ml ou 250 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères. Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ceva Santé Animale

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/17/210/001-003

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/05/2017

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANNEXE II

**AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES PRÉVUES POUR L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

Aucune

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte de 1 flacon de 50 ml, 100 ml et de 250 ml

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Florfénicol 400 mg/ml
Méloxicam 5 mg/ml

3. TAILLE DE L'EMBALLAGE

50 ml
100 ml
250 ml

4. ESPÈCES CIBLES

Bovins.

5. INDICATIONS

6. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

7. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :

Viande et abats : 56 jours

Lait : Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les animaux gravides producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise bas.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours, avant le __/__/__

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. LA MENTION «LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION»

Lire la notice avant utilisation.

11. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT»

À usage vétérinaire uniquement.

12. LA MENTION «TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS»

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

13. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ceva Santé Animale



14. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

15. NUMÉRO DU LOT

Lot

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

flacon de 100 ml
flacon de 250 ml

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solution injectable
Florfénicol/méloxicam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Florfénicol 400 mg/ml
Méloxicam 5 mg/ml

3. ESPÈCES CIBLES

Bovins.

4. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

5. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :

Viande et abats : 56 jours

Lait : Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les animaux gravides producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise bas.

6. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

8. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ



Ceva Santé Animale

9. NUMÉRO DU LOT

Lot

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES UNITÉS DE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE PETITE TAILLE**

Flacon de 50 ml

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Zeleris



2. COMPOSITION QUANTITATIVE DES SUBSTANCES ACTIVES

Florfénicol, 400 mg/ml

Méloxicam 5 mg/ml

3. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

4. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

B. NOTICE

NOTICE

1. Nom du médicament vétérinaire

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solution injectable pour bovins

2. Composition

1 ml contient

Substances actives

Florfénicol 400 mg

Méloxicam 5 mg

Solution jaune claire.

3. Espèces cibles

Bovins.

4. Indications d'utilisation

Traitement thérapeutique de broncho-pneumonie infectieuse bovine due à *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma bovis* associée à une hyperthermie

5. Contre-indications

Ne pas utiliser chez les taureaux adultes destinés à la reproduction.

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale et de troubles hémorragiques, ou lorsqu'il existe des signes de lésions gastro-intestinales ulcéreuses.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

6. Mises en gardes particulières

Mises en garde :

Il n'y a pas d'éradication bactérienne de *Mycoplasma bovis*.

L'efficacité clinique contre *M. bovis* n'a été démontrée que dans les infections mixtes.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

L'utilisation du produit doit être basée sur l'identification et les tests de sensibilité du ou des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau de l'exploitation ou au niveau local/régional.

L'utilisation du produit doit être conforme aux politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de résistance antimicrobienne (catégorie AMEG inférieure) doit être utilisé pour le traitement de première intention lorsque les tests de sensibilité suggèrent l'efficacité probable de cette approche.

Ne pas utiliser pour la prophylaxie ou la métaphylaxie.

Éviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, en hypovolémie ou hypotension, car il existe un risque potentiel de toxicité rénale. En l'absence de données d'innocuité, il n'est pas recommandé d'utiliser le produit chez les veaux âgés de moins de 4 semaines.

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

Le produit est légèrement irritant pour l'œil. Rincer immédiatement et abondamment à l'eau les éclaboussures dans les yeux.

En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au florfenicol, au méloxicam ou à l'un des excipients doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Des effets maternotoxiques et foetotoxiques dépendants de la dose ont été observés après administration orale de méloxicam à des rats gravides. Par conséquent, le médicament vétérinaire ne doit pas être administré par des femmes enceintes.

Gestation et lactation :

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les reproducteurs, les femelles gravides et les femelles allaitantes.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Fertilité :

Ne pas utiliser chez les taureaux adultes destinés à la reproduction (voir rubrique « Contre-indications »).

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

Ne pas administrer en même temps que des glucocorticoïdes, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des anticoagulants.

Surdosage:

Chez les veaux pré-ruminants, l'administration répétée de la dose recommandée une fois par semaine pendant trois semaines a été bien tolérée, ainsi qu'une administration unique de 3 fois (3x) la dose recommandée.

L'administration hebdomadaire répétée de surdoses (3x et 5x la dose recommandée) chez les veaux a été associée à une diminution de la consommation de lait, une diminution de la prise de poids, des fèces liquides ou de la diarrhée. Une administration hebdomadaire répétée de 3 fois la dose était mortelle chez 1 des 8 veaux après la troisième administration. L'administration hebdomadaire répétée de 5 fois la dose a été mortelle chez 7 des 8 veaux après la troisième administration.

L'ampleur de ces effets indésirables était dose-dépendante. Des lésions intestinales macroscopiques ont été observées post-mortem (présence de fibrine, ulcères abomasaux, points hémorragiques et épaissement de la paroi abomasale).

Incompatibilités majeures :

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

7. Effets indésirables

Bovins :

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) :
Gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, chaleur au site d'injection, douleur au site d'injection*
Fréquence indéterminée (estimation impossible sur la base des données disponibles) :
Douleur pendant l'injection**

* disparaissent généralement sans traitement dans les 5 à 15 jours, mais peuvent persister jusqu'à 49 jours.

**Douleur modérée (manifestée par un mouvement de la tête ou du cou).

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament. Si vous constatez des effets indésirables, même ceux ne figurant pas sur cette notice, ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez contacter en premier lieu votre vétérinaire. Vous pouvez également notifier tout effet indésirable au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en utilisant les coordonnées figurant à la fin de cette notice, ou par l'intermédiaire de votre système national de notification.

8. Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Une seule injection sous-cutanée à une dose de 40 mg de florfenicol / kg de poids vif et de 0,5 mg de méloxicam / kg de poids vif (soit 1 ml / 10 kg de poids vif).

Le volume de la dose ne doit pas dépasser 15 ml par site d'injection. L'injection doit être administrée uniquement dans la zone de l'encolure.

Pour les flacons de 250 ml, le bouchon en caoutchouc peut être perforé sans risque jusqu'à 20 fois. Sinon, l'utilisation d'une seringue à doses multiples est recommandée.

9. Indications nécessaires à une administration correcte

Pour assurer une dose correcte, le poids vif doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un sous-dosage.

10. Temps d'attente

Viande et abats : 56 jours.

Lait : Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les animaux gravides producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise bas.

11. Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte, après EXP.

La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

12. Précautions particulières d'élimination

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser des dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable. Ces mesures devraient contribuer à protéger l'environnement.

Demandez à votre vétérinaire ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

13. Classification des médicaments vétérinaires

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

14. Numéros d'autorisation de mise sur le marché et présentations

EU/2/17/210/001-003

Présentations :

Boîte de 1 flacon de 50 ml, 100 ml ou 250 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

15. Date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Coordonnées

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant responsable de la libération des lots et coordonnées pour notifier les effets indésirables présumés :

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
France
Tel: +800 35 22 11 51

17. Autres informations

Propriétés pharmacodynamiques

Le florfénicol est un antibiotique synthétique à large spectre, actif contre la plupart des bactéries Gram positives et Gram négatives isolées des animaux domestiques.

Le florfénicol agit par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes au niveau du ribosome, il est donc bactériostatique et temps-dépendant.

Des tests en laboratoire ont montré que le florfénicol est actif contre les bactéries pathogènes les plus communément impliquées dans les pathologies respiratoires des bovins : *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* et *Histophilus somni*.

Le florfénicol est considéré bactériostatique, cependant, des tests *in-vitro* ont montré une activité bactéricide du florfénicol contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*.

Pour *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*, les valeurs limites suivantes ont été déterminées par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) en 2020 pour le florfénicol dans les maladies respiratoires des bovins : sensibles $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, intermédiaire : $4 \mu\text{g/ml}$ et résistant $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.

Les données de surveillance sur des pathogènes cibles isolés sur des bovins en Europe, en 2019 et 2020 montrent une efficacité constante du florfénicol et l'absence d'isolats résistants.

Les concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) *in vitro* déterminées sur ces isolats sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Espèces bactériennes	Ecart (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
<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
<i>Histophilus somni</i> (n=29)	0,125–0,25	0,1	0,2

Aucune valeur limite n'a été déterminée pour *Mycoplasma bovis*, ni de technique de culture ayant été standardisée par le CLSI.

La résistance au florfénicol est principalement associée à la présence d'une pompe d'efflux spécifique (ex. Flo-R) ou multisubstance (ex. AcrAB-TolC). Les gènes qui correspondent à ces mécanismes sont codés sur des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, transposons et gènes-cassettes. Des résistances au florfénicol chez les agents pathogènes cibles n'ont été rapportées que très rarement, et étaient dues à un phénomène de résistance de pompe à efflux associée à un gène *floR*.

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams. Il inhibe la synthèse des prostaglandines, ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antiexsudatives et antipyrétiques. Il réduit l'infiltration leucocytaire dans les tissus inflammés. A un moindre degré, il inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Le méloxicam possède également des propriétés anti-endotoxiques, car il a été démontré que le méloxicam inhibe la production de thromboxane B2 induite par l'endotoxine *E.coli*, après administration chez les veaux, les vaches en lactation et les porcs.

La biodisponibilité du méloxicam dans ce produit combiné est plus faible par rapport à l'utilisation du méloxicam comme mono-substance. L'impact de cette différence sur l'effet anti-inflammatoire n'a pas été étudié lors des essais terrains. Cependant, un effet antipyrétique net dans les 48 premières heures après l'administration a été démontré.

Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée du produit à la dose recommandée de 1 ml / 10 kg de poids vif, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 4,6 mg / l et de 2,0 mg / l apparaît respectivement à 10 heures (h) et 7 h après administration du florfénicol et du méloxicam. Des niveaux plasmatiques efficaces de florfénicol sont maintenus au-dessus de la CMI₉₀ de 1 µg / ml, 0,5 µg / ml et 0,2 µg / ml pendant 72 h, 120 h et 160 h, respectivement.

Le florfénicol est largement distribué dans l'ensemble du corps et présente une faible liaison aux protéines plasmatiques (environ 20%). Le méloxicam est fortement lié aux protéines plasmatiques (97%) et est distribué dans tous les organes correctement perfusés.

Le florfénicol est principalement excrété par les urines et dans une faible mesure par les fèces avec une demi-vie d'environ 60 h. L'excrétion du méloxicam est également répartie entre les urines et les fèces, avec une demi-vie d'environ 23 h.