

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitra sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Florfenikoli 400 mg

Meloksikaami 5 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus
Dimetyylisulfoksidi
Glyseroliformaali, stabiloitu

Kirkas, keltainen liuos.

3. KLIINiset TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlajit

Nauta.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Histophilus somni -, *Mannheimia haemolytica* -, *Pasteurella multocida* - ja *Mycoplasma bovis* - bakteerien aiheuttamien naudun kuumeisten hengitystietulehdusten (BRD) hoito.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on maksan, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa tai verenvuotosairauksia tai merkkejä maha-suolikanavan haavaumista.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalla aineella tai apuaineille.

3.4 Erityisvaroitukset

Mycoplasma bovis -bakteeria ei voida häätää.

Kliininen teho *M. bovis* -bakteeria vastaan on osoitettu vain sekainfektioissa.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Valmisteen käytön on perustuttava kohdepatogeeni(e)n tunnistamiseen ja herkkyysmäärittämiseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava epidemiologiseen tietoon kohdepatogeenien herkkyystasosta maatilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.

Valmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia mikrobilääkkeiden käyttöohjeita.

Hoidossa tulee ensisijaisesti käyttää antibioottia, jonka käytössä mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riski on pienempi (alempi AMEG-luokka), kun kyseinen menettelytapa on herkkyysmäärittämisen perusteella todennäköisesti tehokas.

Ei saa käyttää profylaksiaan eikä metafylaksiaan.

Mahdollisen munuaistoksisuuden vuoksi valmisteen käyttöä on vältettävä eläimillä, jotka kärsivät vakavasta nestehukasta, hypovolemiasta tai alhaisesta verenpaineesta. Koska tietoa turvallisuudesta ei ole, valmisteen käyttöä ei suositella alle 4 viikon ikäisille vasikoille.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Valmiste ärsyttää lievästi silmiä. Huuhtelee roiskeet silmistä välittömästi runsaalla vedellä.

Jos vahingossa injisoi itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä florfenikolille, meloksikaamille tai apuaineille tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Annosriippuvaista toksisuutta emoon ja sikiöön on havaittu tutkimuksissa, joissa tiineille rotille annettiin meloksikaamia suun kautta. Siksi raskaana olevien naisten ei tulisi annostella valmistetta.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kovettumat, pistoskohdan kuumotus, pistoskohdan kipu *
Määrittämätön esiintyvyys (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella)	Välitön kipu injektiota annettaessa **

* Häviävät usein ilman hoitoa 5-15 päivän kuluessa, mutta saattavat kestää jopa 49 päivää.

** Injektiokohdan kipu on kohtalaista, ja ilmenee pään tai kaulan liikuttamisena.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on myös pakkausselosteen kohdassa 16.

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta siitoseläimillä ja tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Hedelmällisyys:

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla (ks. kohta 3.3).

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Ei saa antaa yhdessä glukokortikoidien, muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai verenohennuslääkkeiden kanssa.

3.9 Antoreitit ja annostus

Ihon alle.

Kerta-annos injektiona ihon alle: 40 mg florfenikolia elopainokiloa kohden ja 0,5 mg meloksikaamia elopainokiloa kohden (1 ml kymmentä elopainokiloa kohden).

Yhteen pistokohtaan annettava enimmäisannos on 15 ml. Injektio tulee antaa ainoastaan kaulan alueelle.

Oikean annoksen varmistamiseksi eläimen paino tulee mitata mahdollisimman tarkasti. 250 ml injektiopullon kumitulpan voi turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muussa tapauksessa suositellaan moniannosruiskun käyttöä.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Juottovasikoilla havaittiin, että suositusannoksen toistuva annostelu kerran viikossa kolmen viikon ajan oli hyvin siedetty, samoin kuin kolminkertainen suositusannos kerta-annoksena. Toistuva viikoittainen yliannostus (suositusannos kolmin- ja viisinkertaisena) liittyi vasikoilla alentuneeseen maidonkulutukseen, vähentyneeseen painonnousuun, löysään vatsaan tai ripuliin. Kolminkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen yhden vasikan kuolemaan kahdeksasta. Viisinkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen seitsemän vasikan kuolemaan kahdeksasta.

Nämä haittavaikutukset olivat annosriippuvaisia. Raadonavauksessa havaittiin makroskooppisia muutoksia ruoansulatuskanavassa (fibriiniä, juoksutusmahan haavaumia, verta vuotavia pisteitä ja juoksutusmahan seinämän paksuuntumista).

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi:

QJ01BA99

4.2 Farmakodynamiikka

Florfenikoli estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitasolla ja sen vaikutus on bakteriostaattinen ja aikariippuvainen. Laboratoriotutkimusten mukaan florfenikoli tehoaa yleisimmin eristettyihin nautojen hengitystietulehduksiin liittyviin bakteereihin, kuten *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Mycoplasma bovis*.

Florfenikolia pidetään vaikutukseltaan bakteriostaattisena, mutta *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sen bakteriosidisen vaikutuksen *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida* -bakteereihin.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) vuonna 2020 on määrittänyt seuraavat florfenikolin raja-arvot naudan hengitystietulehduksen patogeeneille *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*: herkkä ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, kohtalaisen herkkä: 4 $\mu\text{g/ml}$, resistentti: ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Vuosina 2019-2020 ympäri Eurooppaa kerättyjen naudoilta eristettyjen kohdemikrobien herkkyysseurantatutkimukset osoittivat florfenikolin tehon säilyneen muuttumattomana, eikä resistenttejä eristyksiä löytynyt. Pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) näille *in vitro* on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Laji	Vaihteluväli (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

Mycoplasma bovis -bakteerille ei ole määritettyjä raja-arvoja eikä CLSI:n standardoimia viljelymenetelmiä.

Resistenssiä florfenikolille välittää pääasiassa ulosvirtausjärjestelmä, joka pohjautuu spesifiseen (Flo-R) tai moneen lääkeaineeseen vaikuttavaan (AcrAB-TolC) kuljetusmekanismiin. Mekanismeja vastaavat geenit on koodattu liikkuviin geneettisiin elementteihin, kuten plasmideihin, transposoneihin tai geenikasetteihin. Kohdepatogeenien resistenssiä florfenikolille on raportoitu vain harvoin, ja se liittyy ulosvirtauspumppuun ja floR-geeniin.

Meloksikaami on oksikaami-ryhmään kuuluva, steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke (NSAID), joka estää prostaglandiinisynteesiä ja näin lievittää tulehdusta ja kipua, vähentää tulehduseritettä ja alentaa kuumetta. Se vähentää leukosyyttien infiltraatiota tulehtuneeseen kudokseen. Se estää vähäisessä määrin myös kollageenin indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota. Meloksikaamilla on myös endotoksiinin vaikutuksia estäviä ominaisuuksia, koska sen on osoitettu estävän vasikoilla, lypsylehmillä ja sioilla *E. coli* -endotoksiinin indusoimaa tromboksaani B2 -tuotantoa.

Meloksikaamin hyötyosuus yhdistelmävalmisteella on alhaisempi kuin meloksikaamilla yksin käytettynä. Tämän vaikutusta valmisteen tulehduksen vastaiseen vaikutukseen ei ole tutkittu kenttäkokeissa. Lääkkeellä on kuitenkin osoitettu olevan selkeä kuumetta alentava vaikutus 48 tunnin kuluessa annostelusta.

4.3 Farmakokinetiikka

Florfenikolin ja meloksikaamin keskimääräinen seerumin huippupitoisuus (C_{max}) 4,6 mg/l ja 2,0 mg/l saavutettiin 10 tuntia ja 7 tuntia sen jälkeen, kun valmistetta oli annosteltu ihon alle suositusannoksella 1 ml/10 elopainokiloa. Florfenikolin tehokas pitoisuus plasmassa pysyi MIC₉₀ -arvon 1 µg/ml yläpuolella 72 tuntia, arvon 0,5µg/ml yläpuolella 120 tuntia ja arvon 0,2 µg/ml yläpuolella 160 tuntia.

Florfenikoli jakautuu suurelta osin koko kehoon ja sitoutuu plasmaproteiineihin vain vähän (noin 20 %). Meloksikaami sitoutuu plasmaproteiineihin laajalti (97 %) ja jakautuu kaikkiin elimiin, joissa on hyvä perfuusio.

Florfenikoli erittyy pääasiassa virtsaan ja pienemmissä määrin ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Meloksikaami erittyy sekä virtsaan että ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 23 tuntia.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

50 ml, 100 ml tai 250 ml kirkas monikerroksinen muovinen injektio pullo (polypropeeni/eteenivinyylialkoholi/polypropeeni), jossa klorobutylikumitulppa ja auki napsautettava alumiini-muovisuojus.

Pakkauskoko:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektio pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jätemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/17/210/001-003

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15/05/2017.

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

{PP.KK.VVVV}

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

LIITE II

MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Ei ole

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

50 ml, 100 ml ja 250 ml injektiopullo pahvikotelossa

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Florfenikoli 400 mg/ml
Meloksikaami 5 mg/ml

3. PAKKAUSKOKO

50 ml
100 ml
250 ml

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta

5. KÄYTTÖAIHE(ET)

6. ANTOREITIT

Ihon alle.

7. VAROAJAT

Varo aika:

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa, mennessä.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale



14. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

100 ml ja 250 ml injektiopullo

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Florfenikoli 400 mg/ml
Meloksikaami 5 mg/ml

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta

4. ANTOREITIT

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varo aika:

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale



9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

50 ml injektiopullo

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Zeleris



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

Florfenikoli 400 mg/ml

Meloksikaami 5 mg/ml

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle

2. Koostumus

Yksi ml sisältää

Vaikuttavat aineet:

Florfenikoli 400 mg

Meloksikaami 5 mg

Kirkas keltainen liuos.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Nauta.

4. Käyttöaiheet

Histophilus somni -, *Mannheimia haemolytica* -, *Pasteurella multocida* - ja *Mycoplasma bovis* -bakteerien aiheuttamien naudan kuumeisten hengitystietulehdusten (BRD) hoito.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on maksan, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa tai verenvuotosairauksia tai merkkejä maha-suolikanavan haavaumista.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalla aineella tai apuaineille.

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Mycoplasma bovis -bakteeria ei voida häätää.

Kliininen teho *M. bovis* -bakteeria vastaan on osoitettu vain sekainfektioissa.

Erityiset varoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Valmisteen käytön tulee perustua kohdepatogeeni(e)n tunnistamiseen ja herkkyysmäärittämiseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologiseen tietoon kohdepatogeenien herkkyystasosta maatilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.

Valmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia mikrobilääkkeiden käyttöohjeita.

Hoidossa tulee ensisijaisesti käyttää antibioottia, jonka käytössä mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riski on pienempi (alempi AMEG-luokka), kun kyseinen menettelytapa on herkkyysmäärittämisen perusteella todennäköisesti tehokas.

Ei saa käyttää profylaksiaan (eläimen lääkehoito ennen sairauden kliinisiä merkkejä taudin tai infektion puhkeamisen ehkäisemiseksi) eikä metafylaksiaan (osassa eläinryhmää diagnosoidun kliinisen taudin jälkeen eläinryhmälle annettava lääkehoito, jonka tarkoituksena on hoitaa kliinisesti

sairaat eläimet ja estää taudin leviäminen läheisessä kontaktissa oleviin ja tartunnalle alttiisiin eläimiin, joilla saattaa jo olla subkliininen infektiio).

Mahdollisen munuaistoksisuuden vuoksi valmisteen käyttöä on vältettävä eläimillä, jotka kärsivät vakavasta nestehukasta, hypovolemiasta tai alhaisesta verenpaineesta. Koska tietoa turvallisuudesta ei ole, valmisteen käyttöä ei suositella alle 4 viikon ikäisille vasikoille.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä antavan henkilön on noudatettava:

Valmiste ärsyttää lievästi silmiä. Huuhtelee roiskeet silmistä välittömästi runsaalla vedellä.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä florfenikolille, meloksikaamille tai apuaineille tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Annosriippuvaista toksisuutta emoon ja sikiöön on havaittu tutkimuksissa, joissa tiineille rotille annettiin meloksikaamia suun kautta. Siksi raskaana olevien naisten ei tulisi annostella valmistetta.

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta siitoseläimillä ja tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta arvion perusteella.

Hedelmällisyys:

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla (ks. kohta Vasta-aiheet).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei saa antaa samanaikaisesti glukokortikoidien, muiden tulehduskipulääkkeiden tai verenohennuslääkkeiden kanssa.

Yliannostus:

Juottovasikoilla havaittiin, että suositusannoksen toistuva annostelu kerran viikossa kolmen viikon ajan oli hyvin siedetty, samoin kuin kolminkertainen suositusannos kerta-annoksena. Toistuva viikoittainen yliannostus (suositusannos kolmin- ja viisinkertaisena) liittyi vasikoilla alentuneeseen maidonkulutukseen, vähentyneeseen painonnousuun, löysään vatsaan tai ripuliin. Kolminkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen yhden vasikan kuolemaan kahdeksasta. Viisinkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen seitsemän vasikan kuolemaan kahdeksasta.

Nämä haittavaikutukset olivat annosriippuvaisia. Raadonavauksessa havaittiin makroskooppisia muutoksia ruoansulatuskanavassa (fibriiniä, juoksutusmahan haavaumia, verta vuotavia pisteitä ja juoksutusmahan seinämän paksuuntumista).

Merkittävät yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

7. Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):
Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kovettumat, pistoskohdan kuumotus, pistoskohdan kipu *
Määrittämätön esiintyvyys (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella):
Välitön kipu injektiota annettaessa **

* Häviävät usein ilman hoitoa 5-15 päivän kuluessa, mutta saattavat kestää jopa 49 päivää.

** Injektiokohdan kipu on kohtalaista, ja ilmenee pään tai kaulan liikuttamisena.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: <https://www.fimea.fi/elainlaakkeet>.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Ihon alle.

Kerta-annos injektiona ihon alle: 40 mg florfenikolia elopainokiloa kohden ja 0,5 mg meloksikaamia elopainokiloa kohden (1 ml kymmentä elopainokiloa kohden).

Yhteen pistokohtaan annettava enimmäisannos on 15 ml. Injektio tulee antaa ainoastaan kaulan alueelle.

250 ml injektiopullon kumitulpan voi turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muussa tapauksessa suositellaan moniannosruiskun käyttöä.

9. Annostusohjeet

Eläimen paino tulee mitata mahdollisimman tarkasti oikean annostuksen varmistamiseksi.

10. Varoajat

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää. Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/17/210/001-003

Pakkauskoko:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

06/2025

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Ceva Santé Animale

8 rue de Logrono

33500 Libourne

Ranska

Puh: +800 35 22 11 51

E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

Ceva Santé Animale, 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne, France

17. Lisätietoja

Farmakodynamiikka

Florfenikoli estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitasolla ja sen vaikutus on bakteriostaattinen ja aikariippuvainen. Laboratoriotutkimusten mukaan florfenikoli tehoaa yleisimmin eristettyihin nautojen hengitystietulehduksiin liittyviin bakteereihin, kuten *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Mycoplasma bovis*.

Florfenikolia pidetään vaikutukseltaan bakteriostaattisena, mutta *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sen bakteriosidisen vaikutuksen *Histophilus somni*-, *Mannheimia haemolytica*- ja *Pasteurella multocida* -bakteereihin.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) vuonna 2020 on määrittänyt seuraavat florfenikolin raja-arvot naudan hengitystietulehduksen patogeeneille *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*: herkkä ≤ 2 µg/ml, kohtalaisen herkkä: 4 µg/ml, resistentti: ≥ 8 µg/ml.

Vuosina 2019-2020 ympäri Eurooppaa kerättyjen naudoilta eristettyjen kohdemikrobien herkkyysseurantatutkimukset osoittivat florfenikolin tehon säilyneen muuttumattomana, eikä resistenttejä eristyksiä löytynyt. Pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) näille *in vitro* on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Laji	Vaihteluväli (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)	0,25–164	0,7	1,1
<i>Pasteurella multocida</i> (n=144)	0,125–32	0,3	0,5

Mycoplasma bovis -bakteerille ei ole määritettyjä raja-arvoja eikä CLSI:n standardoimia viljelymenetelmiä.

Resistenssiä florfenikolille välittää pääasiassa ulosvirtausjärjestelmä, joka pohjautuu spesifiseen (FloR) tai moneen lääkeaineeseen vaikuttavaan (AcrAB-TolC) kuljetusmekanismiin. Mekanismeja vastaavat geenit on koodattu liikkuviin geneettisiin elementteihin, kuten plasmideihin, transposoneihin tai geenikasetteihin. Kohdepatogeenien resistenssiä florfenikolille on raportoitu vain harvoin, ja se liittyy ulosvirtauspumppuun ja floR-geeniin.

Meloksikaami on oksikaami-ryhmään kuuluva, steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke (NSAID), joka estää prostaglandiinisynteesiä ja näin lievittää tulehdusta ja kipua, vähentää tulehduseritettä ja alentaa kuumetta. Se vähentää leukosyyttien infiltraatiota tulehtuneeseen kudokseen. Se estää vähäisessä määrin myös kollageenin indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota. Meloksikaamilla on myös endotoksiinien vaikutuksia estäviä ominaisuuksia, koska sen on osoitettu estävän vasikoilla, lypsylehmillä ja sioilla *E. coli* -endotoksiinin indusoimaa tromboksaani B2 -tuotantoa. Meloksikaamin hyötyosuus yhdistelmävalmisteella on alhaisempi kuin meloksikaamilla yksin käytettynä. Tämän vaikutusta valmisteen tulehduksen vastaiseen vaikutukseen ei ole tutkittu kenttäkokeissa. Lääkkeellä on kuitenkin osoitettu olevan selkeä kuumetta alentava vaikutus 48 tunnin kuluessa annostelusta.

Farmakokinetiikka

Florfenikolin ja meloksikaamin keskimääräinen seerumin huippupitoisuus (C_{max}) 4,6 mg/l ja 2,0 mg/l saavutettiin 10 tuntia ja 7 tuntia sen jälkeen, kun valmistetta oli annosteltu ihon alle suositusannoksella 1 ml/10 elopainokiloa. Florfenikolin tehokas pitoisuus plasmassa pysyi MIC₉₀ -arvon 1 µg/ml yläpuolella 72 tuntia, arvon 0,5µg/ml yläpuolella 120 tuntia ja arvon 0,2 µg/ml yläpuolella 160 tuntia.

Florfenikoli jakautuu suurelta osin koko kehoon ja sitoutuu plasmaproteiineihin vain vähän (noin 20 %). Meloksikaami sitoutuu plasmaproteiineihin laajalti (97 %) ja jakautuu kaikkiin elimiin, joissa on hyvä perfuusio.

Florfenikoli erittyy pääasiassa virtsaan ja pienemmissä määrin ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Meloksikaami erittyy sekä virtsaan että ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 23 tuntia.