

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solução injetável para bovinos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substâncias ativas:

Florfenicol 400 mg

Meloxicam 5 mg

Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes
Sulfóxido de dimetilo
Glicerol formal, estabilizado

Solução amarela límpida.

3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

3.1 Espécies-alvo

Bovinos.

3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

Tratamento terapêutico da doença respiratória dos bovinos (DRB) causada por *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma bovis* associada a pirexia.

3.3 Contraindicações

Não administrar a machos adultos destinados à reprodução.

Não administrar a animais com patologia hepática, cardíaca ou renal, distúrbios hemorrágicos ou sempre que se verifique evidência de lesões ulcerosas gastrointestinais.

Não administrar em caso de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

3.4 Advertências especiais

Não há erradicação bacteriana de *Mycoplasma bovis*.

A eficácia clínica contra *M. bovis* só foi demonstrada em infecções mistas.

3.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deverá ser baseada na identificação e em testes de sensibilidade dos agentes patogênicos-alvo. Se não for possível, o tratamento deverá ser baseado na informação epidemiológica acerca da sensibilidade dos agentes patogênicos-alvo ao nível da exploração ou ao nível local/regional.

A administração do medicamento veterinário deve ser feita em conformidade com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Deve ser utilizado um antibiótico com menor risco de seleção de resistência antimicrobiana (categoria AMEG inferior) para tratamento de primeira linha, sempre que os testes de suscetibilidade sugerirem a provável eficácia desta abordagem.

Não se destina a utilização para fins de profilaxia ou metafilaxia.

Evitar a administração a animais gravemente desidratados, hipovolémicos ou hipotensos, dada a existência de um potencial risco de toxicidade renal. Na ausência de dados de segurança, não é recomendada a administração deste medicamento veterinário a vitelos com idade inferior a 4 semanas.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Este medicamento veterinário é ligeiramente irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com uma quantidade abundante de água.

Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a florfenicol, meloxicam ou a qualquer dos excipientes devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Foram observados efeitos maternotóxicos e fetotóxicos dependentes da dose após a administração oral de meloxicam a ratas gestantes. Assim, este medicamento veterinário não deve ser administrado por mulheres gestantes.

Precauções especiais para a proteção do ambiente:

Não aplicável.

3.6 Eventos adversos

Bovinos:

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):	Inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, calor no local da injeção, dor no local da injeção;*
Frequência indeterminada (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)	Dor imediata após a injeção**

*Estes efeitos desaparecem geralmente em 5-15 dias, sem qualquer tratamento, embora possam persistir durante um período de até 49 dias.

**A dor no local de injeção é de gravidade moderada e manifesta-se sob a forma de movimentos da cabeça ou pescoço.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. As notificações devem ser enviadas, de preferência por um médico veterinário, ao titular da Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade nacional competente através do sistema nacional de farmacovigilância veterinária. Consultar também a secção “Detalhes de contacto” do Folheto Informativo.

3.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Gestação e lactação

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação, lactação e em animais reprodutores.

Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo veterinário responsável.

Fertilidade

Não administrar a machos adultos destinados à reprodução (ver secção 3.3).

3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Não administrar concomitantemente com glucocorticoides, outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides ou agentes anticoagulantes.

3.9 Posologia e via de administração

Administração por via subcutânea.

Administrar uma única injeção por via subcutânea, na dose de 40 mg de florfenicol/kg de peso corporal e 0,5 mg de meloxicam/kg de peso corporal (i.e. 1 ml/10 kg de peso corporal).

O volume administrado não deverá exceder os 15 ml por local de injeção. A injeção deverá apenas ser administrada na região do pescoço.

De forma a assegurar a administração da dose correta, o peso corporal deverá ser determinado com a maior exatidão possível. Caso sejam utilizados frascos de 250 ml, é possível proceder com segurança à perfuração da rolha de borracha até um total de 20 vezes. Caso contrário, recomenda-se a utilização de uma seringa de doses múltiplas.

3.10 Sintomas de sobredosagem (e, quando aplicável, procedimentos de emergência e antídotos)

A administração da dose recomendada a vitelos pré-ruminantes uma vez por semana, durante três semanas, foi bem tolerada, assim como a administração de uma única dose 3 vezes (3x) superior à dose recomendada.

A administração semanal repetida de doses superiores à dose recomendada (3x e 5x) a vitelos encontrou-se associada a uma ingestão reduzida de leite, redução do aumento do peso e fezes moles ou diarreia. A administração semanal repetida de uma dose 3x superior à dose recomendada foi fatal em 1 dos 8 vitelos, após a terceira administração. A administração semanal repetida de uma dose 5x superior à dose recomendada foi fatal em 7 dos 8 vitelos, após a terceira administração.

A gravidade destes efeitos adversos foi dependente da dose. Foram observadas lesões intestinais macroscópicas na necropsia (presença de fibrina, úlceras do abomaso, pontos hemorrágicos e espessamento da parede do abomaso).

3.11 Restrições especiais de utilização e condições especiais de utilização, incluindo restrições à utilização de medicamentos veterinários antimicrobianos e antiparasitários, a fim de limitar o risco de desenvolvimento de resistência

Não aplicável.

3.12 Intervalos de segurança

Carne e vísceras: 56 dias.

Leite: Não é autorizada a administração a fêmeas produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Código ATCvet: QJ01BA99

4.2 Propriedades farmacodinâmicas

O florfenicol atua por inibição da síntese proteica ao nível dos ribossomas, exercendo uma ação bacteriostática dependente do tempo. Os resultados de testes laboratoriais revelaram que o florfenicol possui atividade contra as bactérias patogénicas mais frequentemente implicadas na doença respiratória dos bovinos, incluindo *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma bovis*.

Embora seja considerado um agente bacteriostático, os resultados de estudos *in vitro* demonstraram que o florfenicol possui atividade bactericida contra *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Os seguintes valores de concentração crítica de florfenicol foram determinados pelo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) para *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*, em 2020, na doença respiratória dos bovinos: sensível $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, intermédio: $4 \mu\text{g/ml}$, resistente: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.

Dados de vigilância da sensibilidade de isolados de campo alvo colhidos em bovinos em 2019 e 2020, em toda a Europa, revelaram uma eficácia constante para florfenicol, sem que tenham sido encontrados isolados resistentes. A distribuição dos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) *in vitro* para os isolados de campo das espécies acima referidas encontram-se apresentados na tabela em baixo.

Espécie	Intervalo ($\mu\text{g/ml}$)	CIM ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CIM 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

O CLSI não determinou valores de concentração crítica nem estabeleceu técnicas de cultura padrão para *Mycoplasma bovis*.

A resistência ao florfenicol é principalmente mediada por um sistema de efluxo através de um transportador específico (Flo-R) ou multifármaco (AcrAB-TolC). Os genes correspondentes a estes mecanismos encontram-se codificados em elementos genéticos móveis, tais como plasmídeos, transposões ou cassetes de genes. A resistência ao florfenicol nos agentes patogénicos alvo foi raramente reportada, tendo sido associada à bomba de efluxo e à presença do gene *floR*.

O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), pertencente ao grupo dos oxicans, que atua por inibição da síntese das prostaglandinas, exercendo assim efeitos anti-inflamatórios, anti-exsudativos, analgésicos e antipiréticos. O meloxicam reduz a infiltração leucocitária nos tecidos inflamados, inibindo ainda, embora numa menor proporção, a agregação dos trombócitos induzida pelo colagénio. O meloxicam possui também propriedades anti-endotóxicas, tendo demonstrado inibir a produção de tromboxano B2 induzida pela endotoxina *E. coli* em vitelos, vacas lactantes e suínos. A biodisponibilidade do meloxicam nesta combinação é inferior em comparação com a utilização de meloxicam quando administrado em isolado. O impacto desta diferença nos efeitos anti-inflamatórios não foi investigado em ensaios de campo. No entanto, foi demonstrado um claro efeito antipirético nas primeiras 48 horas após a administração.

4.3 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração por via subcutânea da dose recomendada de 1 ml/10 kg de peso corporal, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de 4,6 mg/l e 2,0 mg/l são alcançadas ao fim de 10 horas (h) e 7 h para o florfenicol e para o meloxicam, respetivamente. São mantidas concentrações plasmáticas eficazes de florfenicol, superiores aos valores de CIM₉₀, de 1 $\mu\text{g/ml}$, 0,5 $\mu\text{g/ml}$ e 0,2 $\mu\text{g/ml}$, durante 72 h, 120 h e 160 h, respetivamente.

O florfenicol distribui-se pela totalidade do corpo, apresentando uma reduzida percentagem de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 20%). O meloxicam liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (97%), sendo distribuído por todos os órgãos bem irrigados.

O florfenicol é principalmente excretado na urina, sendo uma pequena percentagem excretada através das fezes. A semivida de eliminação do florfenicol é de cerca de 60 h. O meloxicam é excretado em proporções idênticas na urina e das fezes, sendo a respetiva semivida de eliminação de cerca de 23 h.

5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

5.1 Incompatibilidades principais

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

5.2 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias.

5.3 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

5.4 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frascos translúcidos em plástico multicamada (polipropileno/copolímero de etileno e álcool vinílico/polipropileno) com rolhas de borracha clorobutílicas e cápsulas protetoras em alumínio e plástico, contendo 50 ml, 100 ml ou 250 ml.

Apresentação:

Caixa de cartão contendo 1 frasco de 50 ml, 100 ml ou 250 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

5.5 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de retoma de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis ao medicamento veterinário em causa.

6. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale

7. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/17/210/001-003

8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 15/05/2017

9. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

{DD/MM/AAAA}

10. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia.

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEXO II

OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Não existentes.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão contendo frascos de 50 ml, 100 ml e 250 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solução injetável

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Florfenicol 400 mg/ml
Meloxicam 5 mg/ml

3. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

50 ml
100 ml
250 ml

4. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos

5. INDICAÇÕES**6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração por via subcutânea.

7. INTERVALOS DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Carne e vísceras: 56 dias.

Leite: Não é autorizada a administração a animais produtores de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

8. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}

Após a primeira abertura da embalagem, administrar no prazo de 28 dias, até __/__/__.

9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. MENÇÃO “ANTES DE ADMINISTRAR, LER O FOLHETO INFORMATIVO”

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

11. MENÇÃO “USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

12. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Mantem fora da vista e do alcance das crianças.

13. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO



Ceva Santé Animale

14. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/17/210/001 50 ml

EU/2/17/210/002 100 ml

EU/2/17/210/003 250 ml

15. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de 100 ml e 250 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solução injetável

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Florfenicol 400 mg/ml
Meloxicam 5 mg/ml

3. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos

4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Administração por via subcutânea.
Antes de administrar, ler o folheto informativo.

5. INTERVALOS DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:
Carne e vísceras: 56 dias.
Leite: Não é autorizada a administração a animais produtores de leite destinado ao consumo humano.
Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

6. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}
Após a primeira abertura da embalagem, usar no prazo de 28 dias.

7. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**8. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Ceva Santé Animale

9. NÚMERO DO LOTE

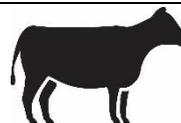
Lot {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco de 50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Zeleris



2. INFORMAÇÕES QUANTITATIVAS SOBRE AS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Florfenicol 400 mg/ml
Meloxicam 5 mg/ml

3. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

4. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}
Após a primeira abertura da embalagem, usar no prazo de 28 dias.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

1. Nome do medicamento veterinário

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml solução injetável para bovinos

2. Composição

Cada ml contém:

Substâncias ativas:

Florfenicol 400 mg

Meloxicam 5 mg

Solução amarela límpida.

3. Espécies-alvo

Bovinos.

4. Indicações de utilização

Tratamento terapêutico da doença respiratória dos bovinos (DRB) causada por *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma bovis* associada a pirexia.

5. Contraindicações

Não administrar a machos adultos destinados à reprodução.

Não administrar a animais com patologia hepática, cardíaca ou renal, distúrbios hemorrágicos ou sempre que se verifique evidência de lesões ulcerosas gastrointestinais.

Não administrar em caso de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

6. Advertências especiais

Advertências especiais:

Não há erradicação bacteriana de *Mycoplasma bovis*.

A eficácia clínica contra *M. bovis* só foi demonstrada em infecções mistas.

Precauções especiais para utilização segura nas espécies-alvo:

A administração do medicamento veterinário deverá ser baseada na identificação e em testes de sensibilidade dos agentes patogênicos-alvo. Se não for possível, o tratamento deverá ser baseado na informação epidemiológica acerca da sensibilidade dos agentes patogênicos-alvo ao nível da exploração ou ao nível local/regional.

A administração do medicamento veterinário deve ser feita em conformidade com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Deve ser utilizado um antibiótico com menor risco de seleção de resistência antimicrobiana (categoria AMEG inferior) para tratamento de primeira linha, sempre que os testes de suscetibilidade sugerirem a provável eficácia desta abordagem.

Não se destina a utilização para fins de profilaxia ou metafilaxia.

Evitar a administração a animais gravemente desidratados, hipovolémicos ou hipotensos, dada a existência de um potencial risco de toxicidade renal. Na ausência de dados de segurança, não é recomendada a administração deste medicamento veterinário a vitelos com idade inferior a 4 semanas.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Este medicamento veterinário é ligeiramente irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lavar imediatamente os olhos com uma quantidade abundante de água.

Em caso de autoinjeção acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a florfenicol, meloxicam ou a qualquer dos excipientes devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Foram observados efeitos maternotóxicos e fetotóxicos dependentes da dose após a administração oral de meloxicam a ratas gestantes. Assim, este medicamento veterinário não deve ser administrado por mulheres gestantes.

Gestação e lactação:

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação, lactação e em animais reprodutores.

Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Fertilidade:

Não administrar a machos adultos destinados à reprodução (ver secção “Contraindicações”).

Interações com outros medicamentos e outras formas de interação:

Não administrar concomitantemente com glucocorticoides, outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides ou agentes anticoagulantes.

Sobredosagem:

A administração da dose recomendada a vitelos pré-ruminantes uma vez por semana, durante três semanas, foi bem tolerada, assim como a administração de uma única dose 3 vezes (3x) superior à dose recomendada.

A administração semanal repetida de doses superiores à dose recomendada (3x e 5x) a vitelos encontrou-se associada a uma ingestão reduzida de leite, redução do aumento do peso e fezes moles ou diarreia.

A administração semanal repetida de uma dose 3x superior à dose recomendada foi fatal em 1 dos 8 vitelos, após a terceira administração. A administração semanal repetida de uma dose 5x superior à dose recomendada foi fatal em 7 dos 8 vitelos, após a terceira administração.

A gravidade destes efeitos adversos foi dependente da dose. Foram observadas lesões intestinais macroscópicas na necropsia (presença de fibrina, úlceras do abomaso, pontos hemorrágicos e espessamento da parede do abomaso).

Incompatibilidades principais:

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

7. Eventos adversos

Bovinos:

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):

Inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, calor no local da injeção, dor no local da injeção; *

Frequência indeterminada (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Dor imediata após a injeção**

*Estes efeitos desaparecem geralmente em 5-15 dias, sem qualquer tratamento, embora possam persistir durante um período de até 49 dias.

**A dor no local de injeção é de gravidade moderada e manifesta-se sob a forma de movimentos da cabeça ou pescoço.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz, informe o seu médico veterinário. Também pode comunicar quaisquer eventos adversos ao titular da Autorização de Introdução no Mercado, utilizando os dados de contacto no final deste folheto, ou através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): farmacovigilancia.vet@dgav.pt.

7. Dosagem em função da espécie, via e modo de administração

Administração por via subcutânea.

Administrar uma única injeção por via subcutânea, na dose de 40 mg de florfenicol/kg de peso corporal e 0,5 mg de meloxicam/kg de peso corporal (i.e. 1 ml/10 kg de peso corporal).

O volume administrado não deverá exceder os 15 ml por local de injeção. A injeção deverá apenas ser administrada na região do pescoço.

Caso sejam utilizados frascos de 250 ml, é possível proceder com segurança à perfuração da rolha de borracha até um total de 20 vezes. Caso contrário, recomenda-se a utilização de uma seringa de doses múltiplas.

9. Instruções com vista a uma administração correta

De forma a assegurar a administração da dose correta, o peso corporal deverá ser determinado com a maior exatidão possível.

10. Intervalos de segurança

Carne e vísceras: 56 dias.

Leite: Não é autorizada a administração a animais produtores de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a fêmeas gestantes cujo leite é destinado ao consumo humano no prazo de 2 meses antes da data prevista para o parto.

11. Precauções especiais de conservação

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilizar este medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de “Exp. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias.

12. Precauções especiais de eliminação

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis. Estas medidas destinam-se a ajudar a proteger o ambiente. Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários.

13. Classificação dos medicamentos veterinários

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. Números de autorização de introdução no mercado e tamanhos de embalagem

EU/2/17/210/001–003

Apresentação:

Caixa de cartão contendo 1 frasco de 50 ml, 100 ml ou 250 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

15. Data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia.

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Detalhes de contacto

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante responsável pela libertação do lote e detalhes de contacto para comunicar suspeitas de eventos adversos:

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
França
Tel: +800 35 22 11 51
Email: pharmacovigilance@ceva.com

17. Outras informações

Farmacodinamia

O florfenicol atua por inibição da síntese proteica ao nível dos ribossomas, exercendo uma ação bacteriostática dependente do tempo. Os resultados de testes laboratoriais revelaram que o florfenicol possui atividade contra as bactérias patogénicas mais frequentemente implicadas na doença respiratória dos bovinos, incluindo *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma bovis*.

Embora seja considerado um agente bacteriostático, os resultados de estudos *in vitro* demonstraram que o florfenicol possui atividade bactericida contra *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Os seguintes valores de concentração crítica foram determinados pelo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) para *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*, em 2020, na doença respiratória dos bovinos: sensível ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, intermédio: 4 $\mu\text{g/ml}$, resistente: ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Dados de vigilância da sensibilidade de isolados de campo alvo colhidos em bovinos em 2019 e 2020, em toda a Europa, revelaram uma eficácia constante para florfenicol, sem que tenham sido encontrados isolados resistentes. A distribuição dos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) *in vitro* para os isolados de campo das espécies acima referidas encontram-se apresentados na tabela em baixo.

Espécie	Intervalo ($\mu\text{g/ml}$)	CIM ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CIM 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

O CLSI não determinou valores de concentração crítica nem estabeleceu técnicas de cultura padrão para *Mycoplasma bovis*.

A resistência ao florfenicol é principalmente mediada por um sistema de efluxo através de um transportador específico (Flo-R) ou multifármaco (AcrAB-TolC). Os genes correspondentes a estes mecanismos encontram-se codificados em elementos genéticos móveis, tais como plasmídeos, transposões ou cassetes de genes. A resistência ao florfenicol nos agentes patogénicos alvo foi raramente reportada, tendo sido associada à bomba de efluxo e à presença do gene flo-R.

O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), pertencente ao grupo dos oxicans, que atua por inibição da síntese das prostaglandinas, exercendo assim efeitos anti-inflamatórios, anti-exsudativos, analgésicos e antipiréticos. O meloxicam reduz a infiltração leucocitária nos tecidos inflamados, inibindo ainda, embora numa menor proporção, a agregação dos trombócitos induzida pelo colagénio. O meloxicam possui também propriedades antiendotóxicas, tendo demonstrado inibir a produção de tromboxano B2 induzida pela endotoxina *E. coli* em vitelos, vacas lactantes e suínos. A biodisponibilidade do meloxicam nesta combinação é inferior em comparação com a utilização de meloxicam quando administrado em isolado. O impacto desta diferença nos efeitos anti-inflamatórios não foi investigado em ensaios de campo. No entanto, foi demonstrado um claro efeito antipirético nas primeiras 48 horas após a administração.

Farmacocinética

Após a administração por via subcutânea da dose recomendada de 1 ml/10 kg de peso corporal, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de 4,6 mg/l e 2,0 mg/l são alcançadas ao fim de 10 horas (h) e 7 h para o florfenicol e para o meloxicam, respetivamente. São mantidas concentrações plasmáticas eficazes de florfenicol, superiores aos valores de CIM₉₀, de 1 $\mu\text{g/ml}$, 0,5 $\mu\text{g/ml}$ e 0,2 $\mu\text{g/ml}$, durante 72 h, 120 h e 160 h, respetivamente.

O florfenicol distribui-se pela totalidade do corpo, apresentando uma reduzida percentagem de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 20%). O meloxicam liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (97%), sendo distribuído por todos os órgãos bem irrigados.

O florfenicol é principalmente excretado na urina, sendo uma pequena percentagem excretada através das fezes. A semivida de eliminação do florfenicol é de cerca de 60 h. O meloxicam é excretado em proporções idênticas na urina e das fezes, sendo a respetiva semivida de eliminação de cerca de 23 h.