

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):

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Nötkreatur

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För behandling av infektioner i luftvägarna och feber hos nötkreatur orsakade av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni* som är känsliga för florfenikol.

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

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av produkten skall om möjligt baseras på bestämmelser om känslighet för antibiotika. Officiella, nationella och lokala riktlinjer beträffande korrekt användning av bredspektrumantibiotika bör beaktas.

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 denna information 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.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Reaktioner på injektionsstället (huvudsakligen svullnad, förhårdnad, värme och smärta) är mycket vanligt efter subkutan administrering av läkemedlet. Dessa reaktioner är övergående och går tillbaka utan behandling inom 5 till 15 dagar, men kan kvarstå i upp till 49 dagar.

Vid användning av läkemedlet kan djur uppvisa tecken på måttlig smärta, vilket visar sig som rörelse på huvud och hals.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

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 4.3).

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.9 Dosering och administreringsätt

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 endas ges i halsområdet. För att säkerställa korrekt dos, och undvika underdosering, ska kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt.

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

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

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).

4.11 Karenstid(er)

Kött och slaktbiprodukter: 56 dygn.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, amfenikoler, kombinationer. ATCvet-kod: QJ01BA99.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Florfenikol är ett syntetiskt bredspektrumantibiotikum som har effekt mot de flesta grampositiva och gramnegativa bakterier som isoleras från husdjur. 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 *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*.

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

Följande brytpunkter gällande florfenikol har fastställts av CLSI (*Clinical and Laboratory Standards institute*) för de bovina respiratoriska patogenerna *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*: känsliga $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, intermediära: $4 \mu\text{g/ml}$, resistenta: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. Resistens mot florfenikol medieras huvudsakligen via ett effluxsystem med en specifik (Flo-R) eller ospecifik (s k multidrug) transportör. 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.

Övervakning av känslighet har visat att florfenikol har effekt hos fältisolat från nötkreatur insamlat inom Europa mellan år 2004 och 2012, 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>Mannheimia haemolytica</i> (n=217)	0,25–4	0,7	0,9
<i>Pasteurella multocida</i> (n=226)	0,125–8	0,3	0,5
<i>Histophilus somni</i> (n=128)	0,125–0,5	0,2	0,3

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 en tydlig febernedsättande effekt visats under de första 48 timmarna efter administrering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 MIC_{90} 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylsulfoxid
Stabiliserad glycerolformal

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 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 en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/17/210/001–003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 15/05/2017.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.