

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoffer:

Florfenikol	400 mg
Meloksikam	5 mg

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Terapeutisk behandling av luftveissykdom hos storfe (bovine respiratory disease - BRD) forbundet med pyreksi som skyldes *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni* følsomme for florfenikol.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt lever-, hjerte- eller nyrefunksjon og blødningsforstyrrelser, eller der det er påvist ulcerogene gastrointestinale lesjoner.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Ingen.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Bruken av veterinærpreparatet bør så langt mulig baseres på sensitivitetstesting.

Ved bruk av veterinærpreparatet skal det tas hensyn til offisielle nasjonale og regionale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Unngå bruk til dyr som er dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive ettersom det er en potensiell risiko for økt nyretoksisitet. I mangel av sikkerhetsdata er det ikke anbefalt å bruke preparatet hos kalver yngre enn 4 uker.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Preparatet er noe irriterende for øyne. Ved sprut i øynene, skyll dem umiddelbart med store mengder vann.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor florfenikol, meloksikam eller noen av hjelpestoffene bør unngå kontakt med veterinærpreparatet.

Doseavhengige maternotoksiske og føtotoksiske effekter er observert etter oral administrasjon av meloksikam til drektige rotter. Veterinærpreparatet skal derfor ikke håndteres av gravide kvinner.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Reaksjoner på injeksjonsstedet (hovedsakelig hevelse, indurasjon, varme og smerte) ble svært vanlig observert etter subkutan administrasjon av preparatet. Disse effektene var forbigående og gikk som regel over uten behandling innen 5 til 15 dager, men kunne vedvare opp til 49 dager.

Under injeksjonen av preparatet kan dyr vise tegn på moderat smerte, som gir seg utslag i hode- eller nakkebevegelse.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlig (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under reproduksjon, drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Fertilitet

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl (se pkt. 4.3).

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Preparatet skal ikke gis sammen med glukokortikoider, eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, eller med antikoaguleringsmidler.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Til subkutan bruk.

En subkutan injeksjon med en engangsdose på 40 mg florfenikol/kg kroppsvekt og 0,5 mg meloksikam/kg kroppsvekt (dvs. 1 ml/10 kg kroppsvekt).

Dosevolumet bør ikke overskride 15 ml pr. injeksjonssted. Injeksjonen skal kun gis i halsregionen.

For å sikre korrekt dosering og unngå underdosering bør kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig. For 250 ml hetteglass, kan gummiproppen punkteres høyst 20 ganger. Ellers anbefales bruk av en flerdosesprøyte.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Hos kalver før drøvtyggerstadiet, var gjentatt administrasjon av anbefalt dose én gang ukentlig i tre uker godt tolerert, og likeledes én enkeltadministrasjon av 3 ganger (3x) anbefalt dose.

Gjentatt ukentlig administrasjon av overdoser (3x og 5x anbefalt dose) hos kalver var forbundet med nedsatt melkekonsum, nedsatt vektøkning, løs fæces eller diaré.

Gjentatt ukentlig administrasjon av en 3x dose var dødelig hos 1 av 8 kalver etter den tredje administrasjonen.

Gjentatt ukentlig administrasjon av en 5x dose var dødelig hos 7 av 8 kalver etter den tredje administrasjonen.

Omfanget av disse bivirkningene var doseavhengig. Makroskopiske intestinale lesjoner ble observert post-mortem (fibrin, sår i løpemagen, blødningsflekker og fortykning av løpemageveggen).

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige kuer som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, amfenikoler, kombinasjoner.
ATC vet-kode: QJ01B A99.

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Florfenikol er et syntetisk bredspektrert antibiotikum som er effektivt mot de fleste Gram-positive og Gram-negative bakterier isolert fra husdyr. Florfenikol virker ved å hemme proteinsyntesen på ribosomnivå, og dets virkning er bakteriostatisk og tidsavhengig. Laboratorietester har vist at florfenikol er aktiv mot de mest vanlige isolerte bakterielle patogener som er involvert ved infeksjoner i luftveiene hos storfe, inkl. *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*. Florfenikol er ansett å være bakteriostatisk, men *in vitro*-studier viser baktericid effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, og *Histophilus somni*.

For *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni* er følgende brytningspunkter for florfenikol etablert av CLSI (Clinical and laboratory Standards Institute) for luftveispatogener hos storfe:

følsom ≤ 2 mikrog/ml, intermediær: 4 mikrog/ml, resistent: ≥ 8 mikrog/ml.

Resistens overfor florfenikol kommer hovedsakelig fra et efflukssystem som skyldes en spesifikk (Flo-R) eller multimedikamentell transportør (AcrAB-TolC). Genene som svarer til disse mekanismer er kodet på flyttbare genetiske elementer som plasmider, transposon eller genekassetter. Resistens mot florfenikol hos målpatogenene har bare blitt rapportert i sjeldne tilfeller og var knyttet til efflukspumpe og tilstedeværelse av *floR* genet.

Overvåkningsdata på følsomheten hos feltisolater fra storfe, samlet fra 2004 til 2012 i Europa, viser konsistent effektivitet av florfenikol, uten at resistente isolater ble funnet. Verdiene for den minst hemmende konsentrasjon (MIC), bestemt ved *in vitro* studier, for disse feltisolatene er presentert i tabellen nedenfor.

Art	Variasjonsbredde (mikrog/ml)	MIC ₅₀ (mikrog/ml)	MIC ₉₀ (mikrog/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

Meloksikam er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) i oksikamklassen som virker ved å hemme prostaglandinsyntesen, og dermed gir antiinflammatorisk, anti-eksudativ, analgetisk og antipyretisk effekt. Leukocyttinfiltrasjonen i det betente vevet reduseres. I mindre grad hemmer meloksikam også kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Meloksikam har også antiendotoksiske egenskaper fordi det er påvist å hemme produksjonen av tromboksan B2 indusert av *E.coli* endotoksin etter administrasjon hos kalver, lakterende kuer og griser.

Biotilgjengeligheten til meloksikam i dette kombinasjonspreparatet er lavere enn ved bruk av meloksikam administrert alene. Virkningen av denne forskjellen på antiinflammatoriske effekter er ikke undersøkt i feltforsøk. En klar antipyretisk effekt er imidlertid påvist i de første 48 timer etter administrasjon.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Etter subkutan administrasjon av preparatet i anbefalt dose på 1 ml/10 kg kroppsvekt, ble gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på 4,6 mg/l og 2,0 mg/l oppnådd etter 10 timer (t) og 7 timer etter dosering for henholdsvis florfenikol og meloksikam. Effektive plasmanivåer av florfenikol ble opprettholdt over en MIC₉₀ på 1 mikrog/ml, 0,5 mikrog/ml og 0,2 mikrog/ml i henholdsvis 72 t, 120 t og 160 t.

Florfenikol distribueres i stor grad i hele kroppen og har lav plasmaproteinbinding (ca. 20 %). Meloksikam bindes i stor grad til plasmaproteiner (97 %) og distribueres i alle godt perfuserte organer. Florfenikol utskilles hovedsakelig via urin og til en viss grad via fæces, med en halveringstid på ca. 60 t. Meloksikam utskilles likt via urin og fæces, med en halveringstid på ca. 23 t.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Dimetylsulfoksid
Glyserolformal, stabilisert

6.2 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

50 ml, 100 ml eller 250 ml gjennomsiktige hetteglass av flerlags plast (polypropylen/etylenvinylalkohol/polypropylen) med klorobutylgummipropp og aluminiums- og plasthette.

Pakningsstørrelse:

1 hetteglass per pappeske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/2/17/210/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/05/2017.

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOT SALG, UMLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet underlagt reseptplikt.

C. MRL-STATUS

Virkestoffer i Zeleris er tillatte virkestoffer som beskrevet i tabell 1 i vedlegget til Rådsforordning (EU) nr. 37/2010:

Farmakologisk aktive virkestoffer	Restmarkør	Dyreart	MRL (µg/kg)	Målvev	Andre forholdsregler	Terapeutisk klassifisering
Florfenikol	Summen av florfenikol og metabolitter, målt som florfenikol-amin.	Storfe	200 3000 300	Muskler Lever Nyrer	Skal ikke brukes til dyr som produserer melk til konsum	Anti-mikrobielle midler/ Antibiotika
Meloksikam	Meloksikam	Storfe	20 65 65 15	Muskler Lever Nyrer Melk	Ingen oppføring	Antiinflam-matoriske midler/Ikke-steroider antiinflam-matoriske midler

Hjelpestoffer angitt i pkt. 6.1 i preparatomtalen er tillatte innholdsstoffer som i henhold til tabell 1 i vedlegget til Rådsforordning (EU) nr. 37/2010 ikke trenger MRL.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Pappeske med 50 ml, 100 ml, og 250 ml hetteglass

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe
florfenikol / meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

400 mg/ml florfenikol
5 mg/ml meloksikam

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml
250 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Måarter)

Storfe

6. INDIKASJON(ER)

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid(er):

Slakt: 56 døgn.

Melk Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum. Drektige kuer som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

10. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd, brukes innen 28 dager, før __/__/__.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKTE LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/2/17/210/001
EU/2/17/210/002
EU/2/17/210/003

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

KRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ INDRE PAKNING

Hetteglass med 100 ml og 250 ml

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe
florfenikol / meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

florfenikol 400 mg/ml
meloksikam 5 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

100 ml
250 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGET TIL (Måarter)

Storfe

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**Tilbakeholdelsestid(er):**

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum. Drektige kuer som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

10. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd, brukes innen 28 dager.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKTE LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/2/17/210/002
EU/2/17/210/003

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Hetteglass med 50 ml****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe
florfenikol / meloksikam

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

400 mg/ml florfenikol
5 mg/ml meloksikam

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 ml

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)

s.c.

5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**Tilbakeholdelsestid(er):**

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum. Drektige kuer som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

6. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

7. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd, brukes innen 28 dager.

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG
Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe
florfenikol / meloksikam

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

1 ml inneholder 400 mg florfenikol og 5 mg meloksikam.
Klar, gul oppløsning.

4. INDIKASJON(ER)

Terapeutisk behandling av luftveissykdom hos storfe (bovine respiratory disease - BRD) forbundet med feber som skyldes *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni* følsomme for florfenikol.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl.
Skal ikke brukes til dyr med nedsatt lever-, hjerte- eller nyrefunksjon og blødningsforstyrrelser, eller der det er påvist sårtilnærmede skader i mage-tarmsystemet.
Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

6. BIVIRKNINGER

Reaksjoner på injeksjonsstedet (hovedsakelig hevelse, hard konsistens (indurasjon), varme og smerte) ble svært vanlig observert etter tilførsel av preparatet under huden (subkutan administrasjon). Disse effektene var forbigående og gikk som regel over uten behandling innen 5 til 15 dager, men kunne vedvare opp til 49 dager.

Under injeksjonen av preparatet kan dyr vise tegn på moderat smerte, som gir seg utslag i hode- eller nakkebevegelse.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Storfe.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Gis med sprøyte under huden (subkutan bruk).

40 mg florfenikol per kg kroppsvekt og 0,5 mg meloksikam per kg kroppsvekt (dvs. 1 ml / 10 kg kroppsvekt) gis under huden (subkutan) som en engangsdose.

Dosevolumet bør ikke overstige 15 ml per injeksjonssted. Injeksjonen skal kun gis i halsregionen.

For 250 ml hetteglass kan gummipropfen punkteres høyst 20 ganger. Ellers anbefales bruk av en flerdosesprøyte.

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

For å sikre korrekt dosering, og unngå underdosering, bør kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Slakt: 56 døgn.

Melk: Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige kuer som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet kalving.

11. SPESIELLE FORDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP".

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Særlige forholdsregler for bruk hos dyr

Bruken av veterinærpreparatet bør så langt som mulig baseres på sensitivitetstesting.

Ved bruk av veterinærpreparatet skal det tas hensyn til offisielle nasjonale og regionale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Unngå bruk til dyr som er uttørket (dehydrerte), har redusert blodvolum (hypovolemiske) eller har lavt blodtrykk (hypotensive), ettersom det er en potensiell risiko for skadelig virkning på nyrene.

På grunn av mangel på sikkerhetsdata, er det ikke anbefalt å bruke preparatet til kalver yngre enn 4 uker.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Preparatet er noe irriterende for øyne. Ved sprut i øynene, skyll dem umiddelbart med store mengder vann.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Personer med kjent overfølsomhet overfor florfenikol, meloksikam eller noen av hjelpestoffene bør unngå kontakt med veterinærpreparatet.

Doseavhengige toksiske effekter er observert på mordyr og foster etter tilførsel av meloksikam via munnen til drektige rotter. Veterinærpreparatet bør derfor ikke håndteres av gravide kvinner.

Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging:

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under avl, drektighet og diegiving er ikke klarlagt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Fertilitet

Skal ikke brukes til voksne okser som er tenkt brukt til avl (se avsnitt "Kontraindikasjoner").

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Preparatet skal ikke gis sammen med glukokortikoider, eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, eller med antikoaguleringsmidler.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig:

Hos kalver før drøvtyggerstadiet, var gjentatt tilførsel av anbefalt dose én gang ukentlig i tre uker godt tolerert, og likeledes en enkelttilførsel av 3 ganger (3x) anbefalt dose.

Gjentatt ukentlig tilførsel av overdoser (3x og 5x anbefalt dose) hos kalver var forbundet med nedsatt inntak av melk, nedsatt vektøkning, løs avføring eller diaré.

Gjentatt ukentlig tilførsel av en 3x dose var dødelig hos 1 av 8 kalver etter den tredje tilførselen.

Gjentatt ukentlig tilførsel av en 5x dose var dødelig hos 7 av 8 kalver etter den tredje tilførselen.

Omfanget av disse bivirkningene var doseavhengig. Forandringer i mage-tarmsystemet som er synlig for øyet ble observert etter døden (fibrin, sår i løpemagen, blødningsflekker og fortykning av løpemaerveggen).

Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

13. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Spør veterinæren hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Farmakodynamiske egenskaper

Florfenikol er et syntetisk bredspektrert antibiotikum som er effektivt mot de fleste Gram-positive og Gram-negative bakterier isolert fra husdyr. Florfenikol virker ved å hemme proteinsyntesen på ribosomnivå og dets virkning er bakteriostatisk og tidsavhengig. Laboratorietester har vist at florfenikol er aktiv mot de mest vanlige isolerte bakterielle patogener som er involvert ved infeksjoner i luftveiene hos storfe, inkl. *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*. Florfenikol er ansett å være bakteriehemmende (bakteriostatisk), men *in vitro*-studier viser bakteriedrepende (baktericid) effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, og *Histophilus somni*.

For *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni* er følgende brytningspunkter bestemt av CLSI («Clinical and Laboratory Standards institute») for luftveispatogener hos storfe:

følsom ≤ 2 mikrogram/ml, intermediær: 4 mikrogram/ml, resistent: ≥ 8 mikrogram/ml.

Resistens overfor florfenikol kommer hovedsakelig fra et efflukssystem som skyldes en spesifikk (Flo-R) eller multimedikamentell transportør (AcrAB-TolC). Genene som svarer til disse mekanismer er kodet på flyttbare genetiske elementer som plasmider, transposon eller genekassetter.

Resistens overfor florfenikol i målpatogenene er kun rapportert i sjeldne tilfeller og var tilknyttet efflukspumpe og forekomsten av flo-R genet.

Overvåkningsdata på følsomheten hos feltisolater fra storfe, samlet fra 2004 til 2012 i Europa, viser konsistent effektivitet av florfenikol, uten at resistente isolater ble funnet. Verdiene for den minst hemmende konsentrasjon (MIC), bestemt ved *in vitro* studier, for disse feltisolatene er presentert i tabellen nedenfor.

Art	Variasjonsbredde (mikrog/ml)	MIC ₅₀ (mikrog/ml)	MIC ₉₀ (mikrog/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

Meloksikam er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) i oksikamklassen som virker ved å hemme prostaglandinsyntesen, og dermed gir antiinflammatorisk, anti-eksudativ, analgetisk og antipyretisk effekt. Leukocyttinfiltrasjonen i betent vev reduseres. I mindre grad hemmer meloksikam også kollagenindusert trombocyttagregasjon. Meloksikam har også anti-endotoksiske egenskaper da substansen er vist å hemme produksjonen av tromboksen B2 indusert ved *E.coli* endotoksinadministrasjon til kalver, lakterende kuer og gris.

Biotilgjengeligheten til meloksikam i dette kombinasjonspreparatet er lavere enn ved bruk av meloksikam administrert alene. Virkningen av denne forskjellen på antiinflammatoriske effekter er ikke undersøkt i feltforsøk. En klar febersenkende effekt er imidlertid påvist i de første 48 timer etter administrasjon.

Farmakokinetiske opplysninger

Etter subkutan tilførsel av anbefalt dose på 1 ml/10 kg kroppsvekt, ble gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på 4,6 mg/l og 2,0 mg/l oppnådd etter 10 timer (t) og 7 timer etter dosering for henholdsvis florfenikol og meloksikam. Effektive plasmanivåer av florfenikol ble opprettholdt over MIC₉₀ på 1 mikrog/ml, 0,5 mikrog/ml og 0,2 mikrog/ml i henholdsvis 72 t, 120 t og 160 t.

Florfenikol distribueres i stor grad i hele kroppen og har lav plasmaproteinbinding (ca. 20 %).

Meloksikam bindes i stor grad til plasmaproteiner (97 %) og distribueres i alle organer med god blodgjennomstrømming.

Florfenikol utskilles hovedsakelig via urin og til en viss grad via fæces, med en halveringstid på ca. 60 t. Meloksikam utskilles likt i urin og feces, med en halveringstid på ca. 23 t.

Pakningsstørrelser:

Pappeske med 1 hetteglass på 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.