

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 florfenicol possui atividade contra as bactérias patogénicas mais frequentemente implicadas na doença respiratória dos bovinos, incluindo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Embora seja considerado um agente bacteriostático, os resultados de estudos *in vitro* demonstraram que o florfenicol possui atividade bactericida contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Os seguintes valores de concentração crítica de florfenicol foram determinados pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, na doença respiratória dos bovinos: sensível ≤ 2 µg/ml, intermédio: 4 µg/ml, resistente: ≥ 8 µg/ml. 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*. Dados de vigilância da sensibilidade de isolados do campo dos agentes patogénicos alvo colhidos em bovinos entre 2004 e 2012, 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 (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/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

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.

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 µg/ml, 0,5µg/ml e 0,2 µg/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 de florfenicol é de cerca de 60 h. O meloxicam é excretado em proporções idênticas na urina e nas fezes, sendo a respetiva semivida de eliminação de cerca de 23 h.

Apresentação

Caixa de cartão contendo 1 frasco de 50 ml, 100 ml ou 250 ml.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.



Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

ZELERIS® 400 mg/ml + 5 mg/ml opløsning til injektion til kvæg

ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(ER) OG ANDRE INDHOLDSTOFFER

1 ml indeholder 400 mg florfenicol og 5 mg meloxicam.

Klar gul opløsning.

INDIKATIONER

Til terapeutisk behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg associeret med feber forårsaget af infektion med florfenikolfølsomme stammer af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*.

KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes til voksne avlstyre. Må ikke anvendes til dyr med nedsat lever-, hjerte- eller nyrefunktion og hæmorrhagiske forstyrrelser, eller til dyr med tegn på ulcerogene, gastrointestinale skader. Må ikke anvendes i tilfælde af hypersensitivitet over for aktivstofferne eller et eller flere af hjælpestofferne.

BIVIRKNINGER

Reaktioner på injektionsstedet (hovedsageligt hævelse, induration, varme og smerte) forekom meget almindeligt efter subkutan administration af produktet. Disse reaktioner var forbigående og forsvandt normalt uden yderligere behandling i løbet af 5-15 dage, men i visse tilfælde varede de op til 49 dage. I forbindelse med injektion af dette produkt kan dyrene vise tegn på moderat smerte, manifesterende sig ved bevægelse af hovedet eller halsen.

Hypigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling),

- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr),

- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr),

- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr),

- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr; herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

DYREARTER

Kvæg.

DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSMÅDE OG INDGIVELSEVEJ(E)

Subkutan anvendelse. En enkelt subkutan injektion med en dosis på 40 mg florfenicol/kg legemsvægt og 0,5 mg meloxicam/ kg legemsvægt (svarer til 1 ml/10 kg legemsvægt). Injektionsvolumen bør ikke overstige 15 ml pr. injektionssted. Injektion bør ske midt på halsen. For at sikre en korrekt dosering bør legemsvægten fastslås så korrekt som muligt, for at undgå underdosering. Gummiproppen i 250 ml hætteglas kan sikkert gennemstikkes op til 20 gange. I modsat fald anbefales brug af en flerdosis sprøjte. Vær opmærksom på, at dyrlægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid dyrlægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For at sikre en korrekt dosering, bør dyrets vægt anslås så korrekt som muligt for at undgå underdosering.

TILBAGEHOLDELSESTID

Slagtning: 56 dage.

Mælk: Må ikke anvendes til lakterende dyr, der producerer mælk til menneskeføde. Må ikke anvendes til drægtige dyr, der forventes at skulle producere mælk til menneskeføde, senere end 2 måneder før forventet kælvning.

EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på ydre emballage efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned. Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 28 dage.

SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler ved brug hos dyr

Når det er muligt, bør dette veterinære lægemiddel kun bruges efter en resistensundersøgelse. Officiel, national og regional antibiotikapolitik bør følges, når veterinærlægemidlet anvendes. Undgå brug til alvorligt dehydrerede, hypovolæmiske eller hypotensive dyr, da der kan være en potentiel risiko for nyretoksicitet. Der findes ingen sikkerhedsstudier og anvendelse af produktet anbefales derfor ikke til kalve yngre end 4 uger.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr

Lægemidlet er let irriterende for øjnene. Ved enhver kontakt med øjnene skylles straks med rigelige mængder vand. I tilfælde af fejlagtig selv-injektion, søg straks læge og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen. Personer med kendt overfølsomhed over for florfenicol, meloxicam eller et eller flere af hjælpestofferne bør undgå kontakt med dette veterinære lægemiddel. Dosisafhængige matematotokiske og føtotokiske effekter er observerede efter oral administration af meloxicam til drægtige rotter. Derfor bør det veterinære lægemiddel ikke administreres af gravide kvinder.

Drægtighed og Laktation

Sikkerheden ved brug af dette veterinære lægemiddel er ikke undersøgt for avlsdyr, drægtige eller lakterende dyr. Må derfor kun anvendes efter den ansvarlige dyrlæges vurdering af fordele og ulemper.

Fertilitet

Må ikke anvendes til voksne avlstyre (se afsnittet "Kontraindikationer").

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Må ikke anvendes samtidigt med glukokortikoider, andre non-steroider, antiinflammatoriske lægemidler eller med antikoagulerende stoffer.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift)

I unge kalve uden drøvtyggerfunktion blev gentagne behandlinger med den anbefalede dosis en gang ugentligt i 3 uger veltolereret, og det samme for en enkelt behandling med 3 gange (3x) den anbefalede dosis. Gentagne ugentlige behandlinger af kalve med en overdosering (3x og 5x den anbefalede dosis) blev ledsaget af nedsat mælkeoptagelse, nedsat vægtforøgelse, løs afføring eller diarré. Gentagne ugentlige behandlinger med 3x dosis endte dødeligt for 1 ud af 8 kalve efter den tredje behandling. Gentagne ugentlige behandlinger med 5x dosis endte dødeligt for 7 ud af 8 kalve efter tredje behandling. Forekomsten af disse bivirkninger var dosis-afhængig. Makroskopiske læsioner i tarmsystemet blev observeret post-mortem (forekomst af fibrin, løbesår, hæmorrhagiske pletter og fortykkelse af løbevæggen).

Uforlideligheder

Da der ikke foreligger kompatibilitetsundersøgelser må dette veterinære lægemiddel ikke blandes med andre veterinære lægemidler.

EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu>)

ANDRE OPLYSNINGER

Farmakodynamiske egenskaber

Florfenicol er et syntetisk, bredspektrert antibiotikum med virkning på de fleste Gram-positive og Gram-negative bakterier isoleret fra husdyr. Florfenicol virker ved at hæmme proteinsyntesen på ribosomalt niveau og virkningen er bakteriostatisk og tidsafhængig. Laboratorieundersøgelser har vist, at florfenicol er aktiv overfor de mest almindeligt isolerede bakterielle patogener fra luftvejsinfektioner hos kvæg inklusiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*. Florfenicol anses for at være et bakteriostatisk stof, men *in-vitro* studier har også vist baktericide egenskaber overfor *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*. For *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni* er følgende florfenicol breakpoints bestemt af CLSI (Clinical and Laboratory Standards institute) for luftvejspatogener hos kvæg: følsomme ≤ 2 µg/ml, intermediære: 4 µg/ml, resistent ≥ 8 µg/ml. Florfenicol-resistens skyldes hovedsageligt et efflux system baseret på en specifik (*Flo-R*) eller en transportør af flere lægemidler (*AcrAB-TolC*). De korresponderende gener til disse mekanismer er kodet på mobile genetiske elementer som f.eks. plasmider, transposon eller gen-kassetter. Florfenicolresistens hos patogenerne i målgruppen er kun påvist i sjældne tilfælde, og skyldtes en efflux pumpe og tilstedeværelsen af *floR* genen. Overvågningsdata af følsomheden hos isolater fra målgruppen hos kvæg, indsamlet mellem 2004 og 2012 over hele Europa, viser vedvarende effekt af florfenicol uden fund af resistente isolater. *In-vitro* Minimum Inhibitory Concentration (MIC) fordelingen af disse isolater fra besætninger er vist i nedenstående tabel.

Art	Interval (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/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 er et non-steroid, antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) tilhørende oxicam-klassen, som virker ved at hæmme prostaglandinsyntesen, og derved udøver en antiinflammatorisk, anti-exudativ, analgetisk og antipyretisk effekt. Stoffet reducerer leukocytinfiltration i inflammert væv. I mindre omfang hæmmer det også den collagen-inducerede thrombocyt-aggregation. Meloxicam har også anti-endotokse egenskaber, idet det er vist at stoffet hæmmer produktionen af thromboxan-B2 induceret af endotoksiner fra *E. coli* efter administration i kalve, lakterende køer og svin. Biotilgængeligheden for meloxicam i dette kombinationsprodukt er lavere end for meloxicam anvendt alene. Betydningen af denne forskel for den antiinflammatoriske effekt er ikke undersøgt ved forsøg i praksis. Imidlertid er der påvist en klar antipyretisk effekt i de første 48 timer efter administration.

Farmakokinetiske oplysninger

Efter subkutan administration af produktet med den anbefalede dosering på 1 ml/10 kg legemsvægt opnås en højeste gennemsnitlig plasmakonzentration (C_{max}) på 4,6 mg/l og 2,0 mg/l efter 10 timer (t) og 7 t efter behandling for hhv. florfenicol og meloxicam. Effektive plasmaniveauer af florfenicol forbliver over MIC₉₀ på 1 µg/ml, 0,5µg/ml og 0,2 µg/ml i hhv. 72 t, 120 t og 160 t. Florfenicol fordeles stort set i hele kroppen og har en lav plasmaproteinbinding (ca. 20%). Meloxicam er i høj grad bundet til plasmaproteiner (97%) og fordeles i alle organer med god blodgennemstrømning. Florfenicol udskilles hovedsageligt via urinen og i mindre omfang via fæces med en halveringstid på ca. 60 t. Meloxicam udskilles ligeligt i urin og fæces, med en halveringstid på ca. 23 t.

Pakningsstørrelser

Papåske med 1 hætteglas á 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

NOT ZELERIS ES PT DK
680x160/FP 35,5x160/1C
Recto Verso
CODE ARTICLE : A0880
Black

ZELERIS 250 ML CLAS ES PT DK
ID49961

CORPS : 8 pts

MYRIAM 30/05/17 - 02/06/17