

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml opløsning til injektion til kvæg

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

### Aktive substanser:

Florfenikol 400 mg  
Meloxicam 5 mg

### Hjælpestoffer:

<b>Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele</b>
Dimethylsulfoxid
Glycerolformal, stabiliseret

Klar, gul opløsning.

## 3. KLINISKE OPLYSNINGER

### 3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg.

### 3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

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

### 3.3 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.

### 3.4 Særlige advarsler

Der er ingen bakteriel udryddelse af *Mycoplasma bovis*.

Klinisk effekt på *M. bovis* er kun blevet påvist i blandingsinfektioner.

### 3.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Brug af lægemidlet bør baseres på identifikation og følsomhedstest af udvalgt(e) patogen(er). Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og kendskab til målpatogenernes følsomhed på besætningsniveau eller på lokalt/regionalt niveau.

Brug af lægemidlet skal ske i overensstemmelse med officielle nationale og regionale antimikrobielle anbefalinger.

Et antibiotikum med lavere risiko for antimikrobiel resistensudvikling (lavere AMEG-kategorisering) bør anvendes som første behandling, i de tilfælde, hvor følsomhedstest indikerer, at dette kan være fordelagtigt.

Ikke til profylaktisk eller metafylaktisk brug.

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 for personer, der administrerer veterinærlægemidlet 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 florfenikol, meloxicam eller et eller flere af hjælpestofferne bør undgå kontakt med dette veterinære lægemiddel.

Dosisafhængige maternotoksiske og føtotoksiske effekter er observerede efter oral administration af meloxicam til drægtige rotter. Derfor bør det veterinære lægemiddel ikke administreres af gravide kvinder.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

### 3.6 Bivirkninger

Kvæg:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Hævelse på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, varme på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet *
Ubestemt hyppighed (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data)	Øjeblikkelig smerte ved injektion**

\* Disse reaktioner forsvinder som regel uden behandling i løbet af 5 til 15 dage, men kan vedvare op til 49 dage.

\*\* Smerte på injektionsstedet er af moderat intensitet og manifesteres ved bevægelse af hovedet eller halsen.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se også afsnit 16 i indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

### 3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

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 pkt. 3.3).

### 3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

### 3.9 Administrationsveje og dosering

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion med en dosis på 40 mg florfenikol/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.

Gummiproppen i 250 ml hætteglas kan sikkert gennemstikkes op til 20 gange. I modsat fald anbefales brug af en flerdosisprøjte.

### 3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og 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 letalt hos 1 ud af 8 kalve efter den tredje behandling. Gentagne ugentlige behandlinger med 5x dosis endte letalt hos 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).

### 3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant

### 3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Slagtning: 56 dage.

Mælk: Må ikke anvendes til 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.

## 4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

### 4.1 ATCvet-kode: QJ01BA99

### 4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Florfenikol virker ved at hæmme proteinsyntesen på ribosomalt niveau og virkningen er bakteriostatisk og tidsafhængig. Laboratorieundersøgelser har vist, at florfenikol er aktiv overfor de mest almindeligt isolerede bakterielle patogener fra luftvejsinfektioner hos kvæg inklusiv *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis*.

Florfenikol anses for at være et bakteriostatisk stof, men *in-vitro* studier har også vist baktericide egenskaber overfor *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, og *Pasteurella multocida*...

For *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida* er følgende florfenikol breakpoints i 2020 bestemt af CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) for luftvejspatogener hos kvæg: følsomme  $\leq 2$  µg/ml, intermediære: 4 µg/ml, resistent  $\geq 8$  µg/ml.

Overvågningsdata af følsomheden hos isolater fra målgruppen hos kvæg, indsamlet i 2019 og 2020

over hele Europa, viser vedvarende effekt af florfenikol uden fund af resistente isolater. *In-vitro* Minimum Inhibitory Concentration (MIC) fordelingen af disse isolater fra besætninger er vist i nedenstående tabel.

Art	Interval ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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

Der er ikke etableret breakpoints for *Mycoplasma bovis* og dyrkningsteknik er heller ikke blevet standardiseret af CLSI.

Florfenikolresistens 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 kodede på mobile genetiske elementer som f.eks. plasmider, transposon eller gen-kassetter. Florfenikolresistens hos patogenerne i målgruppen er kun påvist i sjældne tilfælde, og skyldtes en efflux pumpe og tilstedeværelsen af *floR* gen.

Meloxicam er et non-steroidt, 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 inflammatorisk væv. I mindre omfang hæmmer det også den collagen-inducerede trombocyt-aggregation. Meloxicam har også anti-endotoxiske 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.

### 4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Efter subkutan administration af produktet med den anbefalede dosering på 1 ml/10 kg legemsvægt opnås en højeste gennemsnitlige plasmakoncentration ( $C_{\text{max}}$ ) på 4,6 mg/l og 2,0 mg/l efter 10 timer (t) og 7 t efter behandling for hhv. florfenikol og meloxicam. Effektive plasmaniveauer af florfenikol forbliver over MIC<sub>90</sub> på 1  $\mu\text{g/ml}$ , 0,5  $\mu\text{g/ml}$  og 0,2  $\mu\text{g/ml}$  i hhv. 72 t, 120 t og 160 t.

Florfenikol 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.

Florfenikol 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.

## 5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 5.1 Væsentlige uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette veterinære lægemiddel ikke blandes med andre veterinære lægemidler.

### 5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år. Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

### **5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring**

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **5.4 Den indre emballages art og indhold**

Gennemsigtig, flerlagsplastik hætteglas (polypropylen/ethylenvinylalkohol/polypropylen) med en chlorobutyl gummiproppe forsejlet med en aluminiumshætte og et plastiklåg, indeholdende 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

#### Pakningsstørrelser:

Papæske indeholdende 1 hætteglas med 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf**

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

## **6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ceva Santé Animale

## **7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

EU/2/17/210/001-003

## **8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/05/2017.

## **9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET**

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

## **10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen. (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).