

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitra sisältää:

### **Vaikuttavat aineet:**

Florfenikoli 400 mg

Meloksikaami 5 mg

### **Apuaineet:**

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, keltainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlajit

Nauta.

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Florfenikolille herkkien *Mannheimia haemolytica* -, *Pasteurella multocida* - ja *Histophilus somni* - bakteerien aiheuttamien naudnan kuumeisten hengitystietulehdusten (BRD) hoito.

### 4.3. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on maksan, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa tai verenvuotosairauksia tai merkkejä maha-suolikanavan haavaumista.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalla aineella tai apuaineilla.

### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

#### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua vain herkkyysmäärittäisiin aina kun se on mahdollista. Valmistetta käytettäessä tulee ottaa huomioon mikrobilääkkeiden käyttöä koskevat viranomais-suositukset ja kansalliset ja paikalliset ohjeet.

Mahdollisen munuaistoksisuuden vuoksi valmisteen käyttöä on vältettävä eläimillä, jotka kärsivät vakavasta nestehukasta, hypovolemiasta tai alhaisesta verenpaineesta. Koska tietoa turvallisuudesta ei ole, valmisteen käyttöä ei suositella alle 4 viikon ikäisille vasikoille.

## Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmiste ärsyttää lievästi silmiä. Huuhtelee roiskeet silmistä välittömästi runsaalla vedellä. Jos vahingossa injisoi itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälllys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä florfenikolille, meloksikaamille tai apuaineille tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Annosriippuvaista toksisuutta emoon ja sikiöön on havaittu tutkimuksissa, joissa tiineille rotille annettiin meloksikaamia suun kautta. Siksi raskaana olevien naisten ei tulisi annostella valmistetta.

### **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

Pistoskohdan reaktiot (useimmiten turvotus, kovettumat, kuumotus ja kipu) olivat hyvin yleisiä annettaessa valmistetta ihon alle. Ne olivat ohimeneviä ja hävisivät tavallisesti ilman hoitoa 5-15 päivän kuluessa, mutta saattoivat kestää jopa 49 päivää.

Valmisteen injisoinnin aikana eläin saattaa ilmaista kohtalaista kipua liikuttamalla päätään tai kaulaansa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

### **4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana**

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta siitoseläimillä ja tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

#### Hedelmällisyys:

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla (ks. kohta 4.3).

### **4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ei saa antaa yhdessä glukokortikoidien, muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai verenohennuslääkkeiden kanssa.

### **4.9 Annostus ja antotapa**

Ihon alle.

Kerta-annos injektiona ihon alle: 40 mg florfenikolia elopainokiloa kohden ja 0,5 mg meloksikaamia elopainokiloa kohden (1 ml kymmentä elopainokiloa kohden).

Yhteen pistokohtaan annettava enimmäisannos on 15 ml. Injektio tulee antaa ainoastaan kaulan alueelle.

Eläimen paino tulee mitata mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään aliannostus ja varmistetaan oikea annos. 250 ml injektiopullon kumitulpan voi turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muussa tapauksessa suositellaan moniannosruiskun käyttöä.

### **4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) tarvittaessa**

Juottovasikoilla havaittiin, että suositusannoksen toistuva annostelu kerran viikossa kolmen viikon ajan oli hyvin siedetty, samoin kuin kolminkertainen suositusannos kerta-annoksena. Toistuva viikoittainen yliannostus (suositusannos kolmin- ja viisinkertaisena) liittyi vasikoilla alentuneeseen maidonkulutukseen, vähentyneeseen painonnoussuun, löysään vatsaan tai ripuliin. Kolminkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen yhden vasikan kuolemaan kahdeksasta.

Viisinkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen seitsemän vasikan kuolemaan kahdeksasta.

Nämä haittavaikutukset olivat annosriippuvaisia. Raadonavauksessa havaittiin makroskooppisia muutoksia ruoansulatuskanavassa (fibriiniä, juoksutusmahan haavaumia, verta vuotavia pisteitä ja juoksutusmahan seinämän paksuuntumista).

#### 4.11 Varo aika

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, amfenikolit, yhdistelmät  
ATCvet-koodi: QJ01BA99

### 5.1 Farmakodynamiikka

Florfenikoli on synteettinen, laajakirjoinen antibiootti, joka tehoaa useimpiin kotieläimistä eristettyihin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Florfenikoli estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitasolla ja sen vaikutus on bakteriostaattinen ja aikariippuvainen. Laboratoriotutkimusten mukaan florfenikoli tehoaa yleisimmin eristettyihin nautojen hengitystietulehduksiin liittyviin bakteereihin, kuten *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, ja *Histophilus somni*.

Florfenikolia pidetään vaikutukseltaan bakteriostaattisena, mutta *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sen bakteriosidisen vaikutuksen *Mannheimia haemolytica*-, *Pasteurella multocida*-, ja *Histophilus somni* -bakteereihin.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) on määrittänyt seuraavat florfenikolin raja-arvot naudan hengitystietulehduksen patogeeneille *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, ja *Histophilus somni*: herkkä  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , kohtalaisen herkkä: 4  $\mu\text{g/ml}$ , resistentti:  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$ .

Resistenssiä florfenikolille välittää pääasiassa ulosvirtausjärjestelmä, joka pohjautuu spesifiseen (Flo-R) tai moneen lääkeaineeseen vaikuttavaan (AcrAB-ToIC) kuljetusmekanismiin. Mekanismeja vastaavat geenit on koodattu liikkuviin geneettisiin elementteihin, kuten plasmideihin, transposoneihin tai geenikasetteihin. Kohdepatogeenien resistenssiä florfenikolille on raportoitu vain harvoin, ja se liittyy ulosvirtauspumppuun ja *floR*-geeniin.

Vuosina 2004-2012 ympäri Eurooppaa kerättyjen naudoilta eristettyjen kohdemikrobien herkkyysseurantatutkimukset osoittivat florfenikolin tehon säilyneen muuttumattomana, eikä resistenttejä eristyksiä löytynyt. Pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) näille *in vitro* on lueteltu alla olevassa taulukossa.

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

Meloksikaami on oksikaami-ryhmään kuuluva, steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke (NSAID), joka estää prostaglandiinisynteesiä ja näin lievittää tulehdusta ja kipua, vähentää tulehduseritettä ja alentaa kuumetta. Se vähentää leukosyyttien infiltraatiota tulehtuneeseen kudokseen. Se estää vähäisessä määrin myös kollageenin indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota. Meloksikaamilla on myös endotoksiinien vaikutuksia estäviä ominaisuuksia, koska sen on osoitettu estävän vasikoilla, lypsylehmillä ja sioilla *E. coli* -endotoksiinin indusoimaa tromboksaani B2 -tuotantoa.

Meloksikaamin hyötyosuus yhdistelmävalmisteella on alhaisempi kuin meloksikaamilla yksin käytettynä. Tämän vaikutusta valmisteen tulehduksen vastaiseen vaikutukseen ei ole tutkittu kenttäkokeissa. Lääkkeellä on kuitenkin osoitettu olevan selkeä kuumetta alentava vaikutus 48 tunnin kuluessa annostelusta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Florfenikolin ja meloksikaamin keskimääräinen seerumin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) 4,6 mg/l ja 2,0 mg/l saavutettiin 10 tuntia ja 7 tuntia sen jälkeen, kun valmistetta oli annosteltu ihon alle suositusannoksella 1 ml/10 elopainokiloa. Florfenikolin tehokas pitoisuus plasmassa pysyi  $MIC_{90}$  -arvon 1 µg/ml yläpuolella 72 tuntia, arvon 0,5µg/ml yläpuolella 120 tuntia ja arvon 0,2 µg/ml yläpuolella 160 tuntia.

Florfenikoli jakautuu suurelta osin koko kehoon ja sitoutuu plasmaproteiineihin vain vähän (noin 20 %). Meloksikaami sitoutuu plasmaproteiineihin laajalti (97 %) ja jakautuu kaikkiin elimiin, joissa on hyvä perфуusio.

Florfenikoli erittyy pääasiassa virtsaan ja pienemmissä määrin ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Meloksikaami erittyy sekä virtsaan että ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 23 tuntia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dimetyylisulfoksidi  
Glyseroliformaali, stabiloitu

### **6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta  
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vrk

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

50 ml, 100 ml tai 250 ml kirkas monikerroksinen muovinen injektio pullo (polypropeeni/eteenivinyylialkoholi/polypropeeni), jossa klorobutylikumitulppa ja auki napsautettava alumiini-muovisuojus.

#### Pakkaus koko:

1 injektio pullo pahvikotelossa

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/2/17/210/001-003

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ  
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15/05/2017.

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.

**MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**

Ei oleellinen.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

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

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Eläinlääkemääräys.

## C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ

Seuraavat Zeleris-valmisteen sisältämät aineet ovat sallittuja aineita Komission asetuksen (EY) N:o 37/2010 liitteen taulukon 1 mukaisesti:

Farmakologisesti vaikuttava aine	Merkkijäämä	Eläin - lajit	Jäämien enimmäis - määrä (µg/kg)	Kohde- kudos	Muut säännökset	Farmakoterapeutti nen ryhmä
<b>Florfenikoli</b>	Florfenikolin ja sen metaboliittien yhteissumma mitattuna florfenikolamiini	Nauta	200 3000 300	Lihäs Maksa Munuainen	Ei eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi	Anti-infektiiviset aineet / antibiootit
<b>Meloksikaami</b>	Meloksikaami	Nauta	20 65 65 15	Lihäs Maksa Munuainen Maito	Ei kirjausta	Tulehduskipulääkkeet / steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet

Valmisteyhteenvedon kappaleessa 6.1. luetellut apuaineet ovat sallittuja aineita, joille Komission asetuksen 37/2010 liitteen taulukon 1 mukaisesti ei tarvita jäämien enimmäismäärää.



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA**

50 ml, 100 ml ja 250 ml injektiopullo pahvikotelossa

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle  
florfenikoli / meloksikaami

**2. VAIKUTTAVAT AINEET**

400 mg/ml florfenikoli  
5 mg/ml meloksikaami

**3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos.

**4. PAKKAUSKOKO**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Nauta

**6. KÄYTTÖAIHE(ET)**

**7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. VAROAIKA (VAROAJAT)**

**Varoajat:**

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

**9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)**

**10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk kuluessa, ..... mennessä.

**11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI**

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

**13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN**

Eläimille. Reseptivalmiste.

**14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**16. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

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

**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

100 ml ja 250 ml injektiopullo

**1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle  
florfenikoli / meloksikaami

**2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT**

florfenikoli 400 mg/ml  
meloksikaami 5 mg/ml

**3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos.

**4. PAKKAUSKOKO**

100 ml  
250 ml

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Nauta

**6. KÄYTTÖAIHE(ET)**

**7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. VAROAIKA (VAROAJAT)**

**Varoajat:**

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

**9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)**

**10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk kuluessa.

**11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI**

**13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN**

Eläimille. Reseptivalmiste.

**14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**16. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

EU/2/17/210/002

EU/2/17/210/003

**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**50 ml injektiopullo**

**1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle  
florfenikoli / meloksikaami

**2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT**

florfenikoli 400 mg/ml  
meloksikaami 5 mg/ml

**3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ**

50 ml

**4. ANTOREITIT**

Ihon alle

**5. VAROAIKA (VAROAJAT)**

**Varoajat:**

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

**6. ERÄNUMERO**

Lot

**7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk kuluessa.

**8. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"**

Eläimille.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



**PAKKAUSSELOSTE**  
**Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle**

**1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI**

Myyntiluvan haltija ja erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

**2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, liuos naudalle  
florfenikoli / meloksikaami

**3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET**

1 ml sisältää 400 mg florfenikolia ja 5 mg meloksikaamia  
Kirkas keltainen liuos

**4. KÄYTTÖAIHEET**

Florfenikolille herkkien *Mannheimia haemolytica* -, *Pasteurella multocida* - ja *Histophilus somni* - bakteerien aiheuttamien naudun kuumeisten hengitystietulehdusten (BRD) hoito.

**5. VASTA-AIHEET**

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla.  
Ei saa käyttää eläimillä, joilla on maksan, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa tai verenvuotosairauksia tai merkkejä maha-suolikanavan haavaumista.  
Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalla aineella tai apuaineilla.

**6. HAITTAVAIKUTUKSET**

Pistoskohdan reaktiot (useimmiten turvotus, kovettumat, kuumotus ja kipu) olivat hyvin yleisiä annettaessa valmistetta ihon alle. Ne olivat ohimeneviä ja hävisivät tavallisesti ilman hoitoa 5-15 päivän kuluessa, mutta saattoivat kestää jopa 49 päivää.

Valmisteen injisoinnin aikana eläin saattaa ilmaista kohtalaista kipua liikuttamalla päätään tai kaulaansa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

## **7. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Nauta.

## **8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Ihon alle.

Kerta-annos injektiona ihon alle: 40 mg florfenikolia elopainokiloa kohden ja 0,5 mg meloksikaamia elopainokiloa kohden (1 ml kymmentä elopainokiloa kohden).

Yhteen pistokohtaan annettava enimmäisannos on 15 ml. Injektio tulee antaa ainoastaan kaulan alueelle.

250 ml injektiopullon kumitulpan voi turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muussa tapauksessa suositellaan moniannosruiskun käyttöä.

## **9. ANNOSTUSOHJEET**

Eläimen paino tulee mitata mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään aliannostus ja varmistetaan oikea annos.

## **10. VAROAIKA (VAROAJAT)**

### **Varoajat:**

Teurastus: 56 vrk

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

## **11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa ”EXP” jälkeen. Erääntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää. Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 28 vrk.

## **12. ERITYISVAROITUKSET**

### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua vain herkkyysmäärittämiin ainoastaan kun se on mahdollista. Valmistetta käytettäessä tulee ottaa huomioon mikrobilääkkeiden käyttöä koskevat viranomaissuositukset ja kansalliset ja paikalliset ohjeet.

Mahdollisen munuaistoksisuuden vuoksi valmisteen käyttöä on vältettävä eläimillä, jotka kärsivät vakavasta nestehukasta, hypovolemiasta tai alhaisesta verenpaineesta. Koska tietoa turvallisuudesta ei ole, valmisteen käyttöä ei suositella alle 4 viikon ikäisille vasikoille.

#### Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmiste ärsyttää lievästi silmiä. Huuhtelee roiskeet silmistä välittömästi runsaalla vedellä. Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä florfenikolille, meloksikaamille tai apuaineille tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Annosriippuvaista toksisuutta emoon ja sikiöön on havaittu tutkimuksissa, joissa tiineille rotille annettiin meloksikaamia suun kautta. Siksi raskaana olevien naisten ei tulisi annostella valmistetta.

#### Tiineys ja imetys:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta siitoseläimillä ja tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

#### Hedelmällisyys:

Ei saa käyttää siitoseläimiksi tarkoitetuilla aikuisilla sonneilla (ks. kohta Vasta-aiheet).

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei saa antaa samanaikaisesti glukokortikoidien, muiden tulehduskipulääkkeiden tai verenohennuslääkkeiden kanssa.

#### Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Juottovasikoilla havaittiin, että suositusannoksen toistuva annostelu kerran viikossa kolmen viikon ajan oli hyvin siedetty, samoin kuin kolminkertainen suositusannos kerta-annoksena. Toistuva viikoittainen yliannostus (suositusannos kolmin- ja viisinkertaisena) liittyi vasikoilla alentuneeseen maidonkulutukseen, vähentyneeseen painonnousuun, löysään vatsaan tai ripuliin. Kolminkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen yhden vasikan kuolemaan kahdeksasta. Viisinkertainen annos viikoittain toistuvana johti kolmannen annoksen jälkeen seitsemän vasikan kuolemaan kahdeksasta.

Nämä haittavaikutukset olivat annosriippuvaisia. Raadonavauksessa havaittiin makroskooppisia muutoksia ruoansulatuskanavassa (fibriiniä, juoksutusmahan haavaumia, verta vuotavia pisteitä ja juoksutusmahan seinämän paksuuntumista).

#### Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

### **13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI**

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

### **14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY**

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 15. MUUT TIEDOT

### Farmakodynamiikka

Florfenikoli on synteettinen, laajakirjainen antibiootti, joka tehoaa useimpiin kotieläimistä eristettyihin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Florfenikoli estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitasolla ja sen vaikutus on bakteriostaattinen ja aikariippuvainen. Laboratoriotutkimusten mukaan florfenikoli tehoaa yleisimmin eristettyihin nautojen hengitystietulehduksiin liittyviin bakteereihin, kuten *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, ja *Histophilus somni*.

Florfenikolia pidetään vaikutukseltaan bakteriostaattisena, mutta *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sen bakteriosidisen vaikutuksen *Mannheimia haemolytica*-, *Pasteurella multocida*-, ja *Histophilus somni* -bakteereihin.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) on määrittänyt seuraavat florfenikolin raja-arvot naudan hengitystietulehduksen patogeeneille *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, ja *Histophilus somni*: herkkä  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , kohtalaisen herkkä: 4  $\mu\text{g/ml}$ , resistentti:  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$ .

Resistenssiä florfenikolille välittää pääasiassa ulosvirtausjärjestelmä, joka pohjautuu spesifiseen (Flo-R) tai moneen lääkeaineeseen vaikuttavaan (AcrAB-TolC) kuljetusmekanismiin. Mekanismeja vastaavat geenit on koodattu liikkuviin geneettisiin elementteihin, kuten plasmideihin, transposoneihin tai geenikasetteihin. Kohdepatogeenien resistenssiä florfenikolille on raportoitu vain harvoin, ja se liittyy ulosvirtauspumppuun ja *floR*-geeniin.

Vuosina 2004-2012 ympäri Eurooppaa kerättyjen naudoilta eristettyjen kohdemikrobien herkkyysseurantatutkimukset osoittivat florfenikolin tehon säilyneen muuttumattomana, eikä resistenttejä eristyksiä löytynyt. Pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) näille *in vitro* on lueteltu alla olevassa taulukossa.

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

Meloksikaami on oksikaami-ryhmään kuuluva, steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke (NSAID), joka estää prostaglandiinisynteesiä ja näin lievittää tulehdusta ja kipua, vähentää tulehduseritettä ja alentaa kuumetta. Se vähentää leukosyyttien infiltraatiota tulehtuneeseen kudokseen. Se estää vähäisessä määrin myös kollageenin indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota. Meloksikaamilla on myös endotoksiinien vaikutuksia estäviä ominaisuuksia, koska sen on osoitettu estävän vasikoilla, lypsylehmillä ja sioilla *E. coli* -endotoksiinin indusoimaa tromboksaani B2 -tuotantoa. Meloksikaamin hyötyosuus yhdistelmävalmisteella on alhaisempi kuin meloksikaamilla yksin käytettynä. Tämän vaikutusta valmisteen tulehduksen vastaiseen vaikutukseen ei ole tutkittu kenttäkokeissa. Lääkkeellä on kuitenkin osoitettu olevan selkeä kuumetta alentava vaikutus 48 tunnin kuluessa annostelusta.

### Farmakokinetiikka

Florfenikolin ja meloksikaamin keskimääräinen seerumin huippupitoisuus ( $C_{\text{max}}$ ) 4,6 mg/l ja 2,0 mg/l saavutettiin 10 tuntia ja 7 tuntia sen jälkeen, kun valmistetta oli annosteltu ihon alle suositusannoksella 1 ml/10 elopainokiloa. Florfenikolin tehokas pitoisuus plasmassa pysyi MIC<sub>90</sub> -arvon 1  $\mu\text{g/ml}$  yläpuolella 72 tuntia, arvon 0,5  $\mu\text{g/ml}$  yläpuolella 120 tuntia ja arvon 0,2  $\mu\text{g/ml}$  yläpuolella 160 tuntia.

Florfenikoli jakautuu suurelta osin koko kehoon ja sitoutuu plasmaproteiineihin vain vähän (noin 20 %). Meloksikaami sitoutuu plasmaproteiineihin laajalti (97 %) ja jakautuu kaikkiin elimiin, joissa on hyvä perfuusio.

Florfenikoli erittyy pääasiassa virtsaan ja pienemmissä määrin ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Meloksikaami erittyy sekä virtsaan että ulosteisiin ja sen puoliintumisaika on noin 23 tuntia.

Pakkauskoko

50 ml, 100 ml tai 250 ml injektiopullo pahvikotelossa.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.