

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 naudun 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 herkkyysmäärityksiin 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 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.

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 painonnouluun, 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, 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 ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, kohtalaisen herkkä: 4 $\mu\text{g/ml}$, resistentti: ≥ 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 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

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 MIC₉₀ -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 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.

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 klorobutyylimuovipulppu ja auki napsautettava alumiini-muovisuojus.

Pakkauskoko:

1 injektio pullo pahvikotelossa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit 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:

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.