

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή

2. Σύνθεση

Κάθε ml περιέχει:

Δραστικά συστατικά:

Florfenicol400 mg

Meloxicam5 mg

Διανγές κίτρινο διάλυμα.

3. Είδη ζώων

Βοοειδή.

4. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που οφείλεται σε *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Mycoplasma bovis* που σχετίζεται με πυρεξία.

5. Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε ενήλικες τάυρους που προορίζονται για αναπαραγωγή.

Να μην χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από διαταραχή της ηπατικής, καρδιακής ή νεφρικής λειτουργίας και αιμορραγικές διαταραχές, ή όταν υπάρχουν ενδείξεις ελκωτικών γαστρεντερικών αλλοιώσεων.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

6. Ειδικές προειδοποιήσεις

Δεν υπάρχει βακτηριακή εκρίζωση του *Mycoplasma bovis*.

Η κλινική αποτελεσματικότητα έναντι του *M. bovis* έχει αποδειχθεί μόνο σε μικτές λοιμώξεις.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται σε ταυτοποίηση και δοκιμή ευαισθησίας των παθογόνων στόχων. Εάν αυτό είναι αδύνατο, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε επιδημιολογικές πληροφορίες και

γνώση της ευαισθησίας των παθογόνων στόχων σε επίπεδο εκτροφής, ή σε τοπικό/περιφερειακό επίπεδο.

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να είναι σύμφωνη με την επίσημη, εθνική και τοπική αντιμικροβιακή πολιτική.

Ένα αντιβιοτικό με μικρότερο κίνδυνο επιλογής μικροβιακής αντοχής (μικρότερη AMEG κατηγορία) πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης επιλογής όταν η δοκιμή ευαισθησίας υποδηλώνει την πιθανή αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης.

Να μην χρησιμοποιείται για προφύλαξη ή μεταφύλαξη.

Αποφύγετε τη χρήση σε βαριά αφυδατωμένα, υποογκαιμικά ή υποτασικά ζώα, καθώς υπάρχει πιθανός κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας. Λόγω έλλειψης δεδομένων ασφαλείας, δεν συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε μόσχους νεαρότερους των 4 εβδομάδων.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Το προϊόν είναι ελαφρά ερεθιστικό για τους οφθαλμούς. Σε περίπτωση τυχόν διαβροχής των οφθαλμών ξεπλύνετε αμέσως με άφθονο νερό.

Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία σε φλορφαινικόλη, μελοξικάμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Μετά από χορήγηση από το στόμα μελοξικάμης σε έγκυες επίμυες παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες τοξικές επιπτώσεις στη μητέρα και το έμβρυο. Επομένως, το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται από έγκυες γυναίκες.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία:

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής, της κύησης και της γαλουχίας.

Χρησιμοποιήστε το προϊόν μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Γονιμότητα:

Να μη χρησιμοποιείται σε ενήλικες ταύρους που προορίζονται για αναπαραγωγή (βλ. κεφάλαιο «Αντενδείξεις»).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με γλυκοκορτικοειδή, άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή με αντιπηκτικούς παράγοντες.

Υπερδοσολογία:

Σε μόσχους πριν την έναρξη της λειτουργίας της μεγάλης κοιλίας, επαναλαμβανόμενη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης μια φορά την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες ήταν καλώς ανεκτή, όπως και η εφάπαξ χορήγηση δόσης τριπλάσιας της συνιστώμενης.

Επαναλαμβανόμενη εβδομαδιαία χορήγηση υπερδοσολογίας (3πλάσια και 5πλάσια δόση της συνιστώμενης) σε μόσχους συνδέθηκε με μειωμένη κατανάλωση γάλακτος, μειωμένη αύξηση βάρους, μαλακά κόπρανα ή διάρροια. Επαναλαμβανόμενη εβδομαδιαία χορήγηση δόσης τριπλάσιας της συνιστώμενης ήταν θανατηφόρα στον 1 από 8 μόσχους μετά την τρίτη χορήγηση. Επαναλαμβανόμενη εβδομαδιαία χορήγηση δόσης πενταπλάσιας της συνιστώμενης ήταν θανατηφόρα στους 7 από 8 μόσχους μετά την τρίτη χορήγηση.

Η έκταση των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν δοσοεξαρτώμενη. Παρατηρήθηκαν μεταθανάτια μακροσκοπικές εντερικές αλλοιώσεις (παρουσία ινώδους, έλκη ηνύστρου, αιμορραγικές κηλίδες και πάχυνση του τοιχώματος του ηνύστρου).

Κύριες ασυμβατότητες:

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

7. Ανεπιθύμητα συμβάντα

Βοοειδή:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Εξοίδηση στο σημείο της ένεσης, Σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης, Θερμότητα στο σημείο της ένεσης, Πόνος στο σημείο της ένεσης: *
Απροσδιόριστη συχνότητα (δεν μπορεί να προσδιοριστεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)	Άμεσος πόνος κατά την ένεση**

* Συνήθως παρέρχονται χωρίς θεραπεία εντός 5 - 15 ημερών, αλλά μπορεί να επιμείνουν για έως 49 ημέρες.

** Ο πόνος στο σημείο της ένεσης είναι μέτριας έντασης και εκδηλώνεται ως κίνηση της κεφαλής ή του αυχένα.

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι αναφορές πρέπει να αποστέλλονται, κατά προτίμηση μέσω κτηνιάτρου, είτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας είτε στην εθνική αρμόδια αρχή μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο «Στοιχεία επικοινωνίας» του φύλλου οδηγιών χρήσης.

8. Δοσολογία για κάθε είδος, τρόπος και οδοί χορήγησης

Υποδόρια χορήγηση.

Εφάπαξ υποδόρια χορήγηση δόσης 40 mg φλορφαινικόλη/kg σωματικού βάρους και 0,5 mg μελοξικάμη/ kg σωματικού βάρους (δηλ. 1 ml/10 kg σωματικού βάρους).

Ανά σημείο ένεσης να μη χορηγούνται περισσότερα από 15 ml. Η ένεση να γίνεται μόνο στην περιοχή του τραχήλου.

Το ελαστικό πώμα των φιαλιδίων των 250 ml μπορεί με ασφάλεια να τρυπηθεί έως 20 φορές.

Διαφορετικά, συνιστάται η χρήση σύριγγας πολλαπλών δόσεων.

9. Οδηγίες για τη σωστή χορήγηση

Για να εξασφαλιστεί η χορήγηση της σωστής δόσης, το σωματικό βάρος πρέπει να υπολογίζεται με όσο το δυνατό μεγαλύτερη ακρίβεια.

10. Χρόνοι αναμονής

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 56 ημέρες.

Γάλα: Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ζώα τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση. Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυες αγελάδες, που προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση, εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

11. Ειδικές συνθήκες διατήρησης

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί, μετά τη συντομογραφία της ημερομηνίας λήξης "Exp". Η ημερομηνία λήξης συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 28 ημέρες.

12. Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν εθνικά συστήματα συλλογής που ισχύουν για τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων.

13. Ταξινόμηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. Αριθμοί άδειας κυκλοφορίας και συσκευασίες

EU/2/17/210/001-003

Συσκευασία:

Χάρτινο κουτί με 1 φιαλίδιο των 50 ml, 100 ml ή 250 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

15. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα.

16. Στοιχεία επικοινωνίας

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων και στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
France
Tel: +800 35 22 11 51
Email: pharmacovigilance@ceva.com

17. Άλλες πληροφορίες

Φαρμακοδυναμική

Η φλορφαινικόλη δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών στα ριβοσώματα και η δράση της είναι βακτηριοστατική και χρονο-εξαρτώμενη. Δοκιμές εργαστηρίου κατέδειξαν ότι η φλορφαινικόλη είναι δραστική έναντι των περισσότερων παθογόνων στελεχών βακτηρίων που απομονώνονται συνήθως ως εμπλεκόμενα στην αναπνευστική νόσο των βοοειδών, περιλαμβανομένων των *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* και *Mycoplasma bovis*. Η φλορφαινικόλη θεωρείται βακτηριοστατικός παράγοντας, αλλά μελέτες *in vitro* καταδεικνύουν τη βακτηριοκτόνο δράση της έναντι των *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* και *Pasteurella multocida*.

Για τα *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* και *Pasteurella multocida* προσδιορίστηκαν τα εξής όρια ευαισθησίας στη φλορφαινικόλη από το CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) το 2020 για παθογόνα του αναπνευστικού των βοοειδών: ευαισθητα ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, μέτρια ευαισθητα: 4 $\mu\text{g/ml}$, ανθεκτικά: ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Δεδομένα επιτήρησης της ευαισθησίας των στελεχών στόχων που απομονώθηκαν από βοοειδή πεδίου, συλλέχθηκαν στην Ευρώπη τα έτη 2019 και 2020 και καταδεικνύουν σταθερή αποτελεσματικότητα της φλορφαινικόλης χωρίς την ανεύρεση ανθεκτικών στελεχών. Οι τιμές κατανομής της *in vitro* Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης (MIC) για αυτά τα απομονωθέντα στελέχη πεδίου παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Είδη	Εύρος ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<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

Για το *Mycoplasma bovis* δεν έχουν προσδιοριστεί όρια ευαισθησίας ούτε έχουν τυποποιηθεί οι τεχνικές καλλιέργειας από το CLSI.

Η ανθεκτικότητα στη φλορφαινικόλη καθορίζεται κυρίως από ένα σύστημα αποβολής μέσω ειδικού (Flo-R) ή γενικού (AcrAB-TolC) μεταφορέα ουσιών. Τα γονίδια που αντιστοιχούν σε αυτούς τους μηχανισμούς κωδικοποιούνται σε μεταθετά γενετικά στοιχεία όπως τα πλασμίδια, μεταθετόνια ή γονιδιακές κασέτες. Μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ανθεκτικότητα στη φλορφαινικόλη των παθογόνων στόχων και σχετιζόταν με αντλία αποβολής και την παρουσία του γονιδίου *floR*.

Η μελοξικάμη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) της ομάδας της οξικάμης, το οποίο δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών, ασκώντας κατ'αυτό τον τρόπο αντιφλεγμονώδη, αντιεξιδρωματική, αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Μειώνει τη διήθηση λευκοκυττάρων στο φλεγμαίνοντα ιστό. Σε μικρότερη έκταση, αναστέλλει επίσης την από το

κολλαγόνο προκαλούμενη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Η μελοξικάμη έχει επίσης αντι-ενδοτοξικές ιδιότητες, διότι έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την παραγωγή της θρομβοξάνης B2 η οποία παρήχθη μετά από χορήγηση ενδοτοξίνης *E. coli* σε μόσχους, γαλακτοπαραγωγές αγελάδες και χοίρους. Η βιοδιαθεσιμότητα της μελοξικάμης σε αυτό το προϊόν συνδυασμού είναι μικρότερη συγκρινόμενη με τη βιοδιαθεσιμότητά της όταν χορηγείται ως μόνη ουσία. Η επίπτωση αυτής της διαφοράς στα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα δεν έχει ερευνηθεί σε μελέτες πεδίου. Εν τούτοις, έχει καταδειχθεί μια καθαρά αντιπυρετική δράση τις πρώτες 48 ώρες μετά τη χορήγηση.

Φαρμακοκινητική

Μετά από υποδόρια χορήγηση του προϊόντος στη συνιστώμενη δόση του 1 ml/10 kg σωματικού βάρους οι μέγιστες μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) των 4,6 mg/l και 2 mg/l επιτεύχθηκαν 10 και 7 ώρες μετά τη χορήγηση για τη φλορφαινικόλη και τη μελοξικάμη, αντίστοιχα. Τα επίπεδα αποτελεσματικότητας στο πλάσμα της φλορφαινικόλης διατηρούνται άνω της MIC₉₀ 1 μg/ml, 0,5μg/ml και 0,2 μg/ml για 72, 120 και 160 ώρες, αντίστοιχα.

Η φλορφαινικόλη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα και συνδέεται σε μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 20%). Η μελοξικάμη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (97%) και κατανέμεται σε όλα τα όργανα με καλή αιμάτωση.

Η φλορφαινικόλη αποβάλλεται κυρίως με το ούρο και σε μικρό βαθμό με τα κόπρανα με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 60 ώρες. Η μελοξικάμη αποβάλλεται ισομερώς με το ούρο και τα κόπρανα, με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 23 ώρες.