

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

### Wirkstoff:

Florfenicol ..... 400 mg

Meloxicam ..... 5 mg

### Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare gelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Zieltierart(en)

Rind.

### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur therapeutischen Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Rind (Bovine Respiratory Disease = BRD) in Verbindung mit Fieber, die durch Florfenicol-empfindliche *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni* verursacht werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei adulten Bullen, die zur Zucht vorgesehen sind.

Nicht bei Tieren anwenden, die an eingeschränkter Leber-, Herz- oder Nierenfunktion oder hämorrhagischen Störungen leiden oder bei denen Anzeichen ulzerogener Magen-Darm-Läsionen bestehen.

Nicht anwenden bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine.

### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Das Tierarzneimittel sollte nach Möglichkeit nur auf Grundlage eines Nachweises der Erregerempfindlichkeit angewendet werden. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Regelungen zum Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Die Anwendung bei Tieren mit sehr starker Dehydrierung, Hypovolämie oder Hypotonie ist zu vermeiden, da möglicherweise das Risiko einer renalen Toxizität besteht. Es wird nicht empfohlen,

das Tierarzneimittel bei Kälbern im Alter von weniger als 4 Wochen anzuwenden, da keine entsprechenden Sicherheitsdaten vorliegen.

#### Von der verabreichenden Person zu treffende besondere Sicherheitsvorkehrungen

Das Tierarzneimittel ist leicht augenreizend. Spritzer, die in die Augen gelangen, sofort mit reichlich Wasser ausspülen.

Im Fall einer versehentlichen Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Gebrauchsinformation oder das Etikett vorzuzeigen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Florfenicol, Meloxicam oder einem der sonstigen Bestandteile sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Nach oraler Gabe von Meloxicam an trächtige Ratten wurden dosisabhängige maternotoxische und fetotoxische Effekte beobachtet. Daher sollte das Tierarzneimittel nicht von schwangeren Frauen verabreicht werden.

#### **4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)**

Nach subkutaner Verabreichung des Tierarzneimittels wurden sehr häufig Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet (hauptsächlich Schwellung, Verhärtung, Hitze und Schmerz). Diese Effekte waren vorübergehend und klangen in der Regel ohne Behandlung innerhalb von 5 bis 15 Tagen ab, konnten jedoch auch bis zu 49 Tage bestehen.

Bei der Injektion dieses Tierarzneimittels können Tiere Anzeichen von mäßigen Schmerzen zeigen, die sich als Bewegung des Kopfes oder Halses manifestieren.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert::

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkung(en))
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 Tiere von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 Tiere von 1.000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 Tiere von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 Tier von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich gemeldeter Einzelfälle)

#### **4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels ist bei Zuchttieren sowie trächtigen und laktierenden Tieren nicht belegt.

Die Anwendung sollte nur nach einer Nutzen-Risiko-Einschätzung des Tierarztes zu erfolgen.

#### Fertilität

Nicht bei adulten Bullen anwenden, die zur Zucht vorgesehen sind (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen**

Nicht gleichzeitig mit Glucocorticoiden, anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Antikoagulantien verabreichen.

#### **4.9 Dosierung und Art der Anwendung**

Subkutane Anwendung.

Einmalige subkutane Injektion in einer Dosierung von 40 mg Florfenicol/kg Körpergewicht und 0,5 mg Meloxicam/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/10 kg Körpergewicht).

Das Dosisvolumen sollte 15 ml pro Injektionsstelle nicht überschreiten. Die Injektion sollte nur im Bereich des Halses erfolgen.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, muss das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden. Bei den 250 -ml-Durchstechflaschen kann der Gummistopfen bis zu 20 Mal sicher durchstochen werden. Andernfalls wird die Verwendung einer Spritze zur Mehrfachdosierung empfohlen.

#### 4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei noch nicht ruminierenden Kälbern wurde die wiederholte Verabreichung der empfohlenen Dosis einmal pro Woche über drei Wochen gut vertragen, ebenso eine einmalige Verabreichung des 3-fachen (3x) der empfohlenen Dosis.

Die wiederholte wöchentliche Verabreichung von Überdosierungen (3- und 5-fache der empfohlenen Dosis) bei Kälbern war mit vermindertem Milchkonsum, verminderter Gewichtszunahme, weichem Kot oder Diarrhö verbunden. Die wiederholte wöchentliche Verabreichung einer 3-fachen Dosis war nach der dritten Verabreichung bei 1 von 8 Kälbern tödlich. Die wiederholte wöchentliche Verabreichung einer 5-fachen Dosis war nach der dritten Verabreichung bei 7 von 8 Kälbern tödlich. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen war dosisabhängig. Post-mortem wurden makroskopische Darmläsionen festgestellt (Vorhandensein von Fibrin, Labmagengeschwüre, hämorrhagische Flecken und Verdickung der Labmagenwand).

#### 4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: 56 Tage

Milch: Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist. Trächtige Kühe, die Milch für den menschlichen Verzehr liefern sollen, dürfen innerhalb von 2 Monaten vor dem erwarteten Abkalbetermin nicht behandelt werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung, Amphenicole, Kombinationen.

ATCvet Code: QJ01BA99

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Florfenicol ist ein synthetisches Breitspektrum-Antibiotikum, das gegenüber den meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien, die von Haustieren isoliert wurden, wirksam ist. Die Wirkung von Florfenicol beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene und ist bakteriostatisch sowie zeitabhängig. Laboruntersuchungen haben ergeben, dass Florfenicol gegen bakterielle Erreger, die am häufigsten bei Atemwegserkrankungen von Rindern isoliert werden, wie *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*, wirksam ist.

Florfenicol gilt als bakteriostatischer Wirkstoff. *In-vitro*-Untersuchungen haben aber gezeigt, dass Florfenicol gegenüber *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni* bakterizid wirksam ist.

Für *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni* wurden die folgenden Florfenicol-Breakpoints vom CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) für Erreger von Atemwegserkrankungen beim Rind bestimmt: empfindlich  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ; intermediär 4  $\mu\text{g/ml}$ ; resistent  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$ .

Die Resistenz gegenüber Florfenicol wird hauptsächlich durch ein Efflux-System über spezifische (Flo-R) oder „Multidrug“-Transportmechanismen (AcrAB-TolC) vermittelt. Die für diese Transportmechanismen kodierenden Gene befinden sich auf mobilen genetischen Elementen wie Plasmiden, Transposons oder Genkassetten. Eine Resistenz der Zielerreger gegen Florfenicol wurde nur in seltenen Fällen berichtet und war mit der Effluxpumpe und dem Vorhandensein des *floR*-Gens assoziiert.

Überwachungsdaten zur Empfindlichkeit von Feldisolaten der Zielerreger aus Rindern, die in Europa im Zeitraum von 2004 bis 2012 gesammelt wurden, belegen eine gleichbleibende Wirksamkeit von Florfenicol ohne Nachweis resistenter Isolate. Die Verteilung der *in vitro* bestimmten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) für diese Feldisolate sind in der nachstehenden Tabelle dargestellt.

Spezies	Bereich ( $\mu\text{g/ml}$ )	MHK <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MHK <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

Meloxicam ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAID) der Oxicam-Klasse, das die Prostaglandinsynthese hemmt und dadurch antiphlogistisch, anti-exsudativ, analgetisch und antipyretisch wirkt. Es reduziert die Leukozyten-Infiltration in das entzündete Gewebe. Außerdem hemmt es in geringem Ausmaß die kollageninduzierte Thrombozyten-Aggregation. Meloxicam hat darüber hinaus antiendotoxische Eigenschaften, da gezeigt werden konnte, dass es die durch Gabe von *E. coli*-Endotoxin ausgelöste Thromboxan-B2-Produktion in Kälbern, Milchkühen und Schweinen hemmt.

Die Bioverfügbarkeit von Meloxicam in diesem kombinierten Arzneimittel ist geringer als bei einer Einzelmedikation mit Meloxicam. Der Einfluss dieses Unterschiedes auf den entzündungshemmenden Effekt wurde nicht in Feldstudien untersucht. Es besteht jedoch in den ersten 48 Stunden nach Verabreichung eine deutliche fiebersenkende Wirkung.

## 5.2. Angaben zur Pharmakokinetik

Nach subkutaner Verabreichung des Tierarzneimittels in der empfohlenen Dosis von 1 ml/10 kg Körpergewicht wurde eine durchschnittliche maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) von 4,6 mg/l bzw. 2,0 mg/l 10 Stunden (h) bzw. 7 h nach der Gabe von Florfenicol bzw. Meloxicam erreicht. Wirksame Plasmaspiegel von Florfenicol werden über der MHK<sub>90</sub> von 1  $\mu\text{g/ml}$  für 72 h, 0,5  $\mu\text{g/ml}$  für 120 h bzw. 0,2  $\mu\text{g/ml}$  für 160 h gehalten.

Florfenicol wird größtenteils im gesamten Körper verteilt und hat eine niedrige Plasmaproteinbindung (ca. 20 %). Meloxicam ist weitgehend an Plasmaproteine gebunden (97 %) und wird in allen gut durchbluteten Organen verteilt.

Florfenicol wird hauptsächlich über den Urin und zu einem geringen Teil über den Kot mit einer Halbwertszeit von ca. 60 h ausgeschieden. Die Meloxicam-Ausscheidung erfolgt zu gleichen Teilen über den Urin und den Kot mit einer Halbwertszeit von ca. 23 h.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid  
Glycerinformal, stabilisiert

### 6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre  
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 28 Tage

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

Transluzente mehrschichtige Kunststoff-Durchstechflaschen (Polypropylen/Ethylen-Vinylalkohol/Polypropylen) mit Chlorbutylkautschuk-Stopfen und Aluminium- und Kunststoff-Bördelkappen, die 50 ml, 100 ml oder 250 ml enthalten.

### Packungsgröße:

1 Durchstechflasche pro Schachtel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

## **7. ZULASSUNGSINHABER**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/2/17/210/001–003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 15/05/2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

Detaillierte Angaben zu diesem Produkt finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu/>).

## **VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG**

Nicht zutreffend.