

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoffe:

Florfenicol 400 mg

Meloxicam 5 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger und anderer Bestandteile
Dimethylsulfoxid
Glycerinformal, stabilisiert

Klare gelbe Lösung.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind.

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Zur therapeutischen Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Rind (Bovine Respiratory Disease = BRD), die durch *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma bovis* verursacht werden und mit Fieber verbunden sind.

3.3 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.

3.4 Besondere Warnhinweise

Es findet keine bakterielle Eradikation von *Mycoplasma bovis* statt.

Eine klinische Wirksamkeit gegen *M. bovis* wurde nur bei Mischinfektionen nachgewiesen.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung des/der Zielerreger/s basieren. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung auf

epidemiologischen Informationen und Kenntnissen zur Empfindlichkeit der Zielerreger auf Bestandesebene oder auf lokaler/regionaler Ebene beruhen..

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen, nationalen und örtlichen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Ein Antibiotikum mit einem geringeren Risiko der Resistenzselektion (niedrigere AMEG Kategorie) sollte als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung verwendet werden, sofern die Empfindlichkeitsprüfung dessen Wirksamkeit nahelegt.

Nicht für die prophylaktische oder metaphylaktische Anwendung bestimmt..

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rinder:

Sehr häufig (>1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle*
Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	unmittelbar bei der Injektion auftretende Schmerzen**

*Klängen in der Regel ohne Behandlung innerhalb von 5 bis 15 Tagen ab, konnten jedoch auch bis zu 49 Tage bestehen.

**Mäßiger Schmerz an der Injektionsstelle (der sich als Bewegung des Kopfes oder Halses manifestiert).

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber <oder seinen örtlichen Vertreter> oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie auch im Abschnitt 16 der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit und Laktation:

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

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

Fertilität:

Nicht bei adulten Bullen anwenden, die zur Zucht vorgesehen sind (siehe Abschnitt 3.3).

3.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

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. Bei den 250-ml-Durchstechflaschen kann der Gummistopfen bis zu 20-mal sicher durchstoßen werden. Andernfalls wird die Verwendung einer Spritze zur Mehrfachdosierung empfohlen.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

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).

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Essbare Gewebe: 56 Tage

Milch: Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code: QJ01BA99

4.2 Pharmakodynamik

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 *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma bovis*, wirksam ist.

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

Für *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* wurden in 2020 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: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.

Überwachungsdaten zur Empfindlichkeit von Feldisolaten der Zielerreger aus Rindern, die in Europa in 2019 und 2020 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 ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MHK 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

Es gibt weder etablierte Breakpoints für *Mycoplasma bovis* noch sind Kultivierungsverfahren von CLSI standardisiert worden.

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.

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.

4.3 Pharmakokinetik

Nach subkutaner Verabreichung des Tierarzneimittels in der empfohlenen Dosis von 1 ml/10 kg Körpergewicht wurde eine durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{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_{90} von 1 µg/ml für 72 h, 0,5 µg/ml für 120 h bzw. 0,2 µg/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.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

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

5.2 Dauer der Haltbarkeit

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

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

Packungsgröße:

Schachtel mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml, 100 ml oder 250 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Ceva Santé Animale

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/17/210/001-003

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 15/05/2017