

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**

## 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 <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MHK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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  $MHK_{90}$  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-Bördekkappen, 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

**9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

{TT/MM/JJJJ}

**10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN**

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

**ANHANG II**

**SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

Keine

**ANHANG III**  
**KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. KENNZEICHNUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Schachtel – 50 ml-, 100 ml- und 250 ml-Durchstechflasche

**1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml Injektionslösung

**2. WIRKSTOFFE**

Florfenicol 400 mg/ml  
Meloxicam 5 mg/ml

**3. PACKUNGSGRÖSSE(N)**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**4. ZIELTIERART(EN)**

Rind

**5. ANWENDUNGSGEBIETE**

**6. ARTEN DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

**7. WARTEZEITEN**

Wartezeit:

Essbare Gewebe: 56 Tage

Milch: Nicht bei laktierenden 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.

**8. VERFALLDATUM**

Nach erstmaligem Öffnen innerhalb von 28 Tagen verbrauchen. Verwendbar bis: \_\_/\_\_/\_\_.

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. VERMERK „LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG DIE PACKUNGSBEILAGE.“**

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

**11. VERMERK „NUR ZUR BEHANDLUNG VON TIEREN“**

Nur zur Behandlung von Tieren.

**12. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“**

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

**13. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS**



Ceva Santé Animale

**14. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/2/17/210/001 50 ml  
EU/2/17/210/002 100 ml  
EU/2/17/210/003 250 ml

**15. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot {Nummer}

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Flasche zu 100 ml und 250 ml

**1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

Zeleris 400 mg/ml + 5 mg/ml Injektionslösung

**2. WIRKSTOFF(E)**

Florfenicol 400 mg/ml  
Meloxicam 5 mg/ml

**3. ZIELTIERART(EN)**

Rind

**4. ARTEN DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.  
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

**5. WARTEZEITEN**

Wartezeit:  
Essbare Gewebe: 56 Tage  
Milch: Nicht bei laktierenden 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.

**6. VERFALLDATUM**

Exp. {MM/JJJJ}  
Nach erstmaligem Öffnen innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.

**7. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**8. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS**



Ceva Santé Animale

**9. CHARGENBEZEICHNUNG**

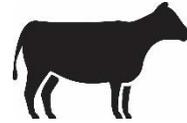
Lot {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikett der 50-ml-Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

Zeleris



**2. MENGENANGABEN ZU DEN WIRKSTOFFEN**

Florfenicol 400 mg/ml  
Meloxicam 5 mg/ml

**3. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot {Nummer}

**4. VERFALLDATUM**

Exp. {MM/JJJJ}  
Nach erstmaligem Öffnen innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## PACKUNGSBEILAGE

### 1. Bezeichnung des Tierarzneimittels

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

### 2. Zusammensetzung

Jeder ml enthält:

#### Wirkstoffe:

Florfenicol	400 mg
Meloxicam	5 mg

Klare gelbe Lösung.

### 3. Zieltierart(en)

Rind.

### 4. Anwendungsgebiet(e)

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.

### 5. 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.

### 6. Besondere Warnhinweise

#### Besondere Warnhinweise:

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

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

#### 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.

#### 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 „Gegenanzeigen“).

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

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

#### Überdosierung:

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).

#### Wesentliche Inkompatibilitäten:

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

## 7. 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. Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem (**Deutschland:** Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Abt. 3 Tierarzneimittel, Pharmakovigilanz, E-Mail: [uaw@bvl.bund.de](mailto:uaw@bvl.bund.de), Internet: <https://www.vet-uaw.de>, [www.bvl.bund.de](http://www.bvl.bund.de); **Österreich:** Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, E-Mail: [basg-v-phv@basg.gv.at](mailto:basg-v-phv@basg.gv.at), Website: <https://www.basg.gv.at/>) melden.

## 8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

Subkutane Anwendung.

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

Das an der jeweiligen Injektionsstelle verabreichte Dosisvolumen sollte 15 ml nicht überschreiten. Die Injektion sollte nur im Bereich des Halses erfolgen.

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

## 9. Hinweise für die richtige Anwendung

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, muss das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

## 10. Wartezeiten

Essbare Gewebe: 56 Tage.

Milch: Nicht zugelassen für Tiere, 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.

## **11. Besondere Lagerungshinweise**

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nach „Exp.“ nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch der Primärverpackung: 28 Tage.

## **12. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung**

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. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind.

## **13. Einstufung von Tierarzneimitteln**

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen**

EU/2/17/210/001-003

Packungsgrößen:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage**

{MM/JJJJ}

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **16. Kontaktangaben**

Zulassungsinhaber und für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller und Kontaktangaben zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:

Ceva Santé Animale  
10 av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
France  
Tel: 00800 35 22 11 51  
E-Mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

## 17. Weitere Informationen

### 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 <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MHK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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-ToIC) 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.

### 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.