

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - SPC

### 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Nafpenzal T – Salbe zur intramammären Anwendung für Rinder

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Euterinjektor mit 3 g Salbe enthält:

#### Wirkstoff(e):

Benzylpenicillin-Procaïn 1 H <sub>2</sub> O	300 mg
Dihydrostreptomycin (als Dihydrostreptomycinsulfat)	100 mg
Nafcillin (als Nafcillin-Natrium 1 H <sub>2</sub> O)	100 mg

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Salbe zur intramammären Anwendung.  
Weiße bis cremefarbene Salbe.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Zieltierart(en)

Rind (trockenstehende Milchkühe)

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

Bei Milchkühen zur Behandlung von durch Streptokokken und Staphylokokken verursachten subklinischen Euterentzündungen zum Zeitpunkt des Trockenstellens. Zur Metaphylaxe von durch penicillinasebildende Staphylokokken und Actinomyces pyogenes verursachten Euterentzündungen während der Trockenstehzeit.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Resistenzen gegenüber Penicillinen, Nafcillin, Dihydrostreptomycin.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Procain, Penicilline, Cephalosporine oder Dihydrostreptomycin oder einem der sonstigen Bestandteile. Schwere Nierenfunktionsstörungen mit Anurie und Oligurie.

Tiere, die zum Zeitpunkt des Trockenstellens an einer klinischen Mastitis erkrankt sind (diese sind vor dem Trockenstellen mit einem geeigneten Mastitispräparat zu behandeln).

Nicht bei Milchkühen in der Laktationsperiode anwenden.

Störungen des Gehör- und Gleichgewichtssinns.

Das Reinigungstuch ist bei einer bestehenden Zitzenverletzung nicht anzuwenden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise

Keine.

#### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Produktes sollte auf der Grundlage einer Empfindlichkeitsprüfung erfolgen. Die unsachgemäße Anwendung des Tierarzneimittels kann bakterielle Resistenzen gegenüber den Wirkstoffen fördern. Bei der Anwendung des Arzneimittels sind die offiziellen und örtlichen Richtlinien für Antibiotika zu beachten.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender**

Penicilline und Cephalosporine können nach Injektion, Inhalation, Verschlucken oder Hautkontakt Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) auslösen. Eine bestehende Überempfindlichkeit gegen Penicilline kann zu Kreuz-Hypersensitivität auch gegen Cephalosporine führen und umgekehrt. Die allergischen Reaktionen auf diese Substanzen können gelegentlich auch schwerwiegend sein.

Vermeiden Sie die Handhabung dieses Tierarzneimittels, wenn Sie wissen, dass Sie allergisch dagegen sind, oder wenn Ihnen geraten wurde, nicht mit Substanzen dieser Art in Kontakt zu kommen.

Gehen Sie mit dem Tierarzneimittel vorsichtig um und befolgen Sie alle empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen, um eine Exposition zu vermeiden.

Wenn nach einer Exposition Hautausschlag oder andere Symptome auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und dieser Warnhinweis vorzulegen. Schwellungen des Gesichts oder der Lippen sowie Atemschwierigkeiten sind ernstere Symptome, die sofortiger ärztlicher Behandlung bedürfen. Wenn bei Ihnen eine Allergie gegen Penicilline oder Cephalosporine bekannt ist, vermeiden Sie auch den Kontakt mit benutzter Streu. Im Falle eines Kontakts ist die Haut mit Wasser und Seife zu waschen.

Nach Benutzung des Reinigungstuchs sind die Hände zu waschen. Falls beim Anwender Hautirritationen durch Isopropylalkohol bekannt sind oder erwartet werden, sollten Schutzhandschuhe getragen werden. Vermeiden Sie den Augenkontakt, da Isopropylalkohol zu Augenirritationen führen kann.

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

Allergien gegenüber den Penicillinen sind möglich.

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

Nafpenzal T ist zur Anwendung bei trächtigen Kühen zum Zeitpunkt des Trockenstellens bestimmt.

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

Es besteht ein potentieller Antagonismus gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika mit rasch einsetzender bakteriostatischer Wirkung (Tetracycline, Erythromycin, Lincomycin). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antiphlogistika, Antipyretika und Antirheumatika (insbesondere von Phenylbutazon und Salicylaten) kann die Nierenausscheidung der Penicilline verzögert werden. Cholinesterasehemmer verzögern den Abbau von Procain.

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

Zur intramammären Anwendung.

1 Injektor pro Euterviertel zu Beginn des Trockenstellens.

Die Euterviertel sorgfältig ausmelken. Ist das Ausmelken erfolgt, werden die Zitzen mit dem beigelegten Reinigungstuch sorgfältig gereinigt und desinfiziert. Verschlusskappe des Injektors entfernen und den gesamten Inhalt über den Strichkanal in das Euter eindrücken. Eine Behandlung aller Viertel ist erforderlich. Die Behandlung erfolgt einmalig zum Zeitpunkt des Trockenstellens.

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

Es sind keine Symptome zu erwarten. Notfallmaßnahmen sind nicht erforderlich.

### **4.11 Wartezeit(en)**

Rind:

Essbare Gewebe: 14 Tage

Milch:	Applikation früher als 35 Tage vor der Geburt:	5 Tage
	Applikation innerhalb 35 Tagen vor der Geburt:	40 Tage

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika-Kombination zur intramammären Anwendung, ATCvet-Code: QJ51RC22

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Nafpenzal T ist eine Arzneimittelkombination aus Benzylpenicillin-Procaïn, Nafcillin und Dihydrostreptomycin.

Benzylpenicillin-Procaïn und Nafcillin gehören in die Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Dihydrostreptomycin in die Gruppe der Aminoglycosid-Antibiotika.

**Benzylpenicillin-Procaïn** ist ein schwer wasserlösliches Depotpenicillin, aus dem im Organismus durch Dissoziation Benzylpenicillin und Procaïn freigesetzt werden. Das freie Benzylpenicillin ist vorwiegend gegen grampositive Krankheitserreger wirksam, wobei die minimale Hemmkonzentration (MHK-Wert) bei empfindlichen Keimen unter 0,10 I. E./ml (entspr. 0,06  $\mu$ g/ml) liegt.

Bakterizide Penicillin-Konzentrationen liegen in vivo etwa 5 bis 20fach höher als die minimalen Hemmwerte. Penicilline wirken bakterizid auf proliferierende Keime durch Hemmung der Zellwandsynthese. Benzylpenicillin ist säurelabil und wird durch bakterielle  $\beta$ -Lactamasen inaktiviert.

**Nafcillin** ist ein semisynthetisches  $\beta$ -Lactamase-stabiles Penicillin. Es ist sehr aktiv gegen penicillinasebildende Staphylokokken, aber weniger aktiv gegenüber penicillin-sensitiven Erregern, weshalb es Benzylpenicillin-Procaïn nicht in der Kombination ersetzen kann.

**Dihydrostreptomycin** ist ein bakterizid wirkendes Aminoglykosidantibiotikum. Es bindet an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und verändert sie dabei sterisch so, dass weder die Initiation der Proteinsynthese noch die Fertigstellung begonnener Peptide (Elongation) ausgeführt werden können. Darüber hinaus kommt es zu Transkriptionsfehlern des genetischen Codes auf der mRNA des Erregers und zur Bildung von „Nonsense“-Proteinen. Dies und vermutete Permeabilitätsstörungen an der Zellmembran (Leckbildung) spielen eine Rolle beim Auslösen des bakteriellen Zelltods.

Gegen Dihydrostreptomycin ist in hohem Maße mit Resistenz zu rechnen. Auch während einer Behandlung können sich sehr rasch Resistenzen entwickeln. Gegenüber anderen Aminoglykosiden besteht nur eine partielle, einseitige Kreuzresistenz, d. h. Keime, die gegen andere Aminoglykoside resistent sind, sind dies meist auch gegen Dihydrostreptomycin, während Dihydrostreptomycin-resistente Keime häufig noch gegen andere Aminoglykoside empfindlich sein können.

Bei der Kombination von Dihydrostreptomycin mit  $\beta$ -Lactamantibiotika treten synergistische Effekte besonders im grampositiven Bereich auf, da offenbar durch die Zellwandschädigung der Bakterien durch die  $\beta$ -Lactamantibiotika die Penetration der Aminoglykoside in die Bakterienzelle erleichtert wird.

Somit sorgt die Kombination der drei Antibiotika für eine Breitspektrumaktivität gegenüber den Erregern, die Mastitis verursachen.

### Toxikologische Eigenschaften

**Benzylpenicillin-Procaïn** und **Nafcillin** besitzen eine geringe Toxizität, doch können allergische Reaktionen gegen Penicillin auftreten, dies bereits beim Erstkontakt.

**Dihydrostreptomycin** besitzt eine ausgeprägte Ototoxizität die besonders den N. cochlearis

betrifft und zu irreversiblen Hörschädigungen führt. Die NOEL´s für die Ototoxizität liegen bei Hund und Katze bei einer Dosis von 40 mg/kg KGW/Tag. Dihydrostreptomycin besitzt ein gewisses wenn auch nur geringes allergenes Potential. Dihydrostreptomycin ist nicht teratogen.

## 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Verhalten der aktiven Substanzen von Nafpenzal T wird im Euter stark davon beeinflusst in welcher Darreichungsform sie vorliegen. Die Salbe Nafpenzal T wurde mit dem Ziel entwickelt effektive Antibiotikaspiegel während der Trockenstehperiode zu sichern.

Bei der Indikation von Nafpenzal T als Trockensteller zur intramammären Anwendung sind außerdem die Konzentrationen der drei in diesem Arzneimittel enthaltenen Antibiotika Benzylpenicillin-Procaïn, Nafcillin und Dihydrostreptomycin im Euter für die Wirksamkeit entscheidend.

Die Formulierung von Nafpenzal T wurde so gewählt, dass die größte Freisetzung von wirksamen Bestandteilen während der ersten drei Wochen der Trockenstehzeit stattfindet. Die meisten Infektionen treten während dieser Periode auf.

Aus Pharmakokinetikstudien kann geschlossen werden, dass die drei Antibiotika, die Nafpenzal T als Kombinationspräparat beinhaltet nach intramammärer Anwendung nur sehr langsam in die Blutbahn übertreten. Die Konzentrationen von Nafcillin im Blut lagen im Bereich der Nachweisgrenze, während Dihydrostreptomycin nicht nachgewiesen werden konnte. Penicillin wurde in unterschiedlichen Konzentrationen gefunden wobei die höchsten Werte 3 – 5 Tage nach der Behandlung auftraten.

### Resorption, Verteilung und Ausscheidung:

**Benzylpenicillin** wird allmählich aus der Milchzisterne des Euters in das Eutergewebe aufgenommen. Die Verteilung in die anderen Gewebe des Körpers (über die V. mammaria) ist gering. Die Ergebnisse von Serumanalysen zeigen, dass Penicillin sehr langsam vom Eutergewebe in die Blutbahn übergeht. Penicillin wurde in unterschiedlichen Konzentrationen gefunden, wobei die höchsten Werte 3 – 5 Tage nach der Behandlung auftraten. Die höchsten Konzentrationen von Benzylpenicillin außerhalb des Euters sind in den Nieren zu finden, die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin. Penicillin diffundiert nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit und kann auch nicht die Plazentarschranke überwinden.

Elimination: Eine kleine Menge der über den Injektor verabreichten Penicillin-Dosis wird mit der Milch ausgeschieden, wenn die Laktation nach dem Kalben erneut einsetzt. Der Teil der Penicillin-Dosis, der vom Euter in den Tierkörper übergeht, wird aktiv über die Niere ausgeschieden. Kleine Teile werden auch metabolisiert oder biliär oder über den Speichel ausgeschieden.

Die Resorption von **Nafcillin** ist mit der von Benzylpenicillin vergleichbar.

Nafcillin wird wie Penicillin nur zu einem geringen Teil über die V. mammaria in die anderen Körpergewebe verteilt. Hohe Konzentrationen von Nafcillin liegen in der Galle vor. Nafcillin diffundiert in die Zerebrospinalflüssigkeit.

Elimination: Ein kleiner Teil des Nafcillin wird über die Milch ausgeschieden wenn die Laktation nach dem Kalben erneut einsetzt. Der Rest wird hauptsächlich über den Urin und über die Galle ausgeschieden.

**Dihydrostreptomycin** wird kaum aus der Milchzisterne des Euters in das Eutergewebe aufgenommen. Die Verteilung in andere Gewebe ist sehr gering. Es werden keine nachweisbaren Serumspiegel erreicht. Dihydrostreptomycin diffundiert sehr langsam in die Zerebrospinalflüssigkeit, passiert die Plazentarschranke recht leicht, diffundiert schlecht durch seröse Membranen, mit Ausnahme des Peritoneums. Es wird weder in nennenswerten Mengen von der Darmmukosa absorbiert noch über sie ausgeschieden.

Elimination: Der Hauptteil des Dihydrostreptomycins, welches nicht zu Beginn der Laktation mit der Milch ausgeschieden wird, wird nach glomerulärer Filtration in der Niere unverändert

über den Urin ausgeschieden (bis zu 80 %). Eine kleine Menge wird über die Leber eliminiert. Die biliäre Konzentration kann bis zu 25 % des Blutspiegels erreichen. Auf Grund der Mukosabarriere erfolgt keine Rückresorption aus dem Darm. Eine Metabolisierung erfolgt kaum.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile**

Aluminiumstearat, Dickflüssiges Paraffin, Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O

### **6.2 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: 2 Jahre

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25°C lagern. Vor Licht schützen.

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

Weiß-opake Polyethylen-Injektoren.

Faltschachtel mit 4 Injektoren zu 3 g im Sachet und 4 Reinigungstüchern

Faltschachtel mit 20 Injektoren zu 3 g im Sachet und 20 Reinigungstüchern

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**

Abgelaufene oder nicht vollständig entleerte Packungen sind als gefährlicher Abfall zu behandeln und gemäß den geltenden Vorschriften einer unschädlichen Beseitigung zuzuführen. Leere Packungen sind mit dem Hausmüll zu entsorgen.

## **7. ZULASSUNGSINHABER**

Intervet GesmbH  
Siemensstraße 107  
1210 Wien

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

Z. Nr.: 17.427

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

06.10.1983 / 28.03.2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2014

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

Nicht zutreffend.

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.