

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Nafpenzal T Salbe zur intramammären Anwendung für Rinder

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Euterinjektor mit 3 g Salbe enthält:

### Wirkstoffe:

Benzylpenicillin-Procaïn	300 mg
Nafcillin (als Natriumsalz)	100 mg
Dihydrostreptomycin (als Sulfat)	100 mg

### Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Aluminiumstearat
Dickflüssiges Paraffin
Natriumcitrat

Weiß bis cremeweiß Salbe.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1 Zieltierart(en)

Rind (trockenstehende Milchkühe)

### 3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Bei Milchkühen zur Behandlung von durch Streptokokken und Staphylokokken verursachten subklinischen Euterentzündungen zum Zeitpunkt des Trockenstellens. Zur Metaphylaxe von durch Penicillinase-bildende Staphylokokken und *Trueperella pyogenes* verursachten Euterentzündungen während der Trockenstehzeit.

### 3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Resistenzen gegenüber Penicillinen, Nafcillin oder Dihydrostreptomycin.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Procaïn, Penicilline, Cephalosporine oder Dihydrostreptomycin oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei schweren Nierenfunktionsstörungen mit Anurie und Oligurie.

Nicht anwenden bei Tieren, die zum Zeitpunkt des Trockenstellens an einer klinischen Mastitis erkrankt sind, diese sind vor dem Trockenstellen mit einem geeigneten Mastitispräparat zu behandeln.

Nicht anwenden bei Milchkühen in der Laktationsperiode.

Nicht anwenden bei Störungen des Gehör- und Gleichgewichtssinns.

### 3.4 Besondere Warnhinweise

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

### 3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf den Ergebnissen einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien beruhen. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung auf örtlich (regional, auf Bestandsebene) gewonnenen epidemiologischen Erkenntnissen bezüglich der Empfindlichkeit der Zielbakterien beruhen. Die unsachgemäße Anwendung des Tierarzneimittels kann bakterielle Resistenzen gegenüber den Wirkstoffen fördern und die Wirksamkeit herabsetzen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen, nationalen und örtlichen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika zu beachten.

Das Verfüttern von Milch, die Rückstände der Wirkstoffe enthält, an Kälber sollte bis zum Ende der Wartezeit für Milch (außer, während der Kolostralphase) vermieden werden, da dies zur Selektion resistenter Bakterien innerhalb der intestinalen Darmflora sowie zu einer Verschiebung im gastrointestinalen Mikrobiom des Kalbes führen kann. Dadurch kann es einerseits zu Antibiotika-bedingten Durchfällen kommen und andererseits kann eine Ausscheidung resistenter Bakterien über die Faeces stattfinden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Penicilline und Cephalosporine können nach versehentlicher Injektion, Inhalation, Einnahme oder Hautkontakt Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) auslösen. Zwischen Penicillinen und Cephalosporinen können Kreuzallergien bestehen. Die allergischen Reaktionen auf diese Substanzen können gelegentlich auch schwerwiegend sein.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

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

Wenn bei Ihnen eine Allergie gegen Penicilline oder Cephalosporine bekannt ist, vermeiden Sie auch den Kontakt mit benützter Einstreu.

Im Falle eines Kontakts ist die Haut mit frischem Wasser und Seife zu waschen.

Nach Benutzung des Reinigungstuchs sind ebenfalls 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.

Sollten nach Kontakt mit dem Tierarzneimittel Symptome wie Hautausschlag auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Symptome wie Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder Augenlider oder Atemnot sind ernst zu nehmen und bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

**3.6 Nebenwirkungen**

Rind (trockenstehende Milchkühe):

Sehr selten ( $\leq 1$ Tier / 10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Allergische Reaktion <sup>1</sup>
--	-----------------------------------

<sup>1</sup> Nach Penicillin beobachtet. Das Tier sollte symptomatisch mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoide behandelt werden.

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 die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

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

#### Trächtigkeit:

Das Tierarzneimittel ist zur Anwendung bei trächtigen Kühen zum Zeitpunkt des Trockenstellens bestimmt.

#### Laktation:

Nicht anwenden während der Laktation.

### **3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es besteht ein potenzieller 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.

### **3.9 Art der Anwendung und Dosierung**

Zur intramammären Anwendung.

Ein Injektor pro Euterviertel zu Beginn der Trockenstehperiode.

Die Euterviertel sorgfältig ausmelken, danach werden die Zitzen mit dem beigelegten Reinigungstuch sorgfältig gereinigt und desinfiziert. Das Reinigungstuch ist bei einer bestehenden Zitzenverletzung nicht anzuwenden. Die Verschlusskappe des Injektors entfernen und den gesamten Inhalt über den Strichkanal in das Euter applizieren. Die Behandlung erfolgt einmalig zum Zeitpunkt des Trockenstellens.

### **3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)**

Es konnten keine anderen Symptome als die im Abschnitt „Nebenwirkungen“ genannten, beobachtet werden.

### **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**

#### Rind:

Essbare Gewebe:	14 Tage
Milch: Applikation vor dem 35. Tag vor der Geburt:	5 Tage
Applikation innerhalb 35 Tagen vor der Geburt:	40 Tage

## **4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN**

### **4.1 ATCvet Code: QJ51RC22**

## 4.2 Pharmakodynamik

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 Aminoglykosid-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 MHK-Werte. 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 Penicillinase-bildende Staphylokokken, aber weniger aktiv gegenüber Penicillin-sensitiven Erregern, weshalb es Benzylpenicillin-Procaïn nicht in der Kombination ersetzen kann.

**Dihydrostreptomycin** ist ein bakterizid wirkendes Aminoglykosid-Antibiotikum. 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 kann. 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 bestehen in hohem Maße Resistenzen, die sich auch während einer Behandlung sehr rasch entwickeln können. 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.

Die Kombination der drei Antibiotika hat eine Breitspektrumaktivität gegenüber Erregern, die Mastitis verursachen.

### Toxikologische Eigenschaften

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

**Dihydrostreptomycin** besitzt eine ausgeprägte Ototoxizität die besonders den N. cochlearis betrifft und zu irreversiblen Hörschädigungen führt.

Dihydrostreptomycin besitzt ein gewisses, wenn auch nur geringes allergenes Potential und ist nicht teratogen.

## 4.3 Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Verhalten der aktiven Substanzen von Nafpenzal T wird im Euter stark davon beeinflusst in welcher Darreichungsform sie vorliegen. Das Tierarzneimittel ist als Salbe geeignet, effektive Antibiotikaspiegel während der Trockenstehperiode zu gewährleisten.

Die höchste Freisetzungsrate der wirksamen Bestandteile von Nafpenzal T findet während der ersten drei Wochen der Trockenstehzeit statt, während der Periode, in der die meisten Infektionen auftreten.

Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass die Wirkstoffe von Nafpenzal T 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 höchsten Konzentrationen von Benzylpenicillin außerhalb des Euters sind in den Nieren zu finden, die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin. Geringe Mengen werden auch metabolisiert, biliär oder über den Speichel ausgeschieden.

Penicillin diffundiert nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit und kann auch nicht die Plazentaschranke überwinden.

Eine kleine Menge der verabreichten Penicillin-Dosis wird mit der Milch ausgeschieden, wenn die Laktation einsetzt.

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.

Kleine Mengen des Nafcillin werden über die Milch ausgeschieden, wenn die Laktation 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 und passiert die Plazentaschranke leicht.

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. Eine Metabolisierung erfolgt kaum.

## **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**

Haltbarkeit des Tierarzneimittels in der unversehrten Verpackung: 2 Jahre

### **5.3 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25°C lagern.

Vor Licht schützen.

### **5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

Weiß-opake Polyethylen-Injektoren.

Faltschachtel mit 4 Injektoren zu je 3 g im Beutel mit 4 Reinigungstüchern

Faltschachtel mit 20 Injektoren zu je 3 g im Beutel mit 20 Reinigungstüchern

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**

Intervet GesmbH

#### **7. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z. Nr.: 17.427

#### **8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG**

06/10/1983

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

04/2025

#### **10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN**

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

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