

## Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

### 1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Nafpenzal T, **Salbe** zur intramammären Anwendung für Rinder (trockenstehende Milchkühe)

### 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

### 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 verursachte subklinische Euterentzündungen zum Zeitpunkt des Trockenstellens. Zur präventiven Behandlung von durch penicillinasebildende Staphylokokken und Actinomyces pyogenes verursachte Euterentzündungen während der Trockenstehzeit.

Die Anwendung von Nafpenzal T sollte unter Berücksichtigung eines Antibiogramms erfolgen.

#### 4.3 Gegenanzeigen:

Resistenzen gegenüber Penicillinen, Nafcillin, Dihydrostreptomycin.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Procain, Penicilline, Cephalosporine oder Dihydrostreptomycin oder einen der anderen Inhaltsstoffe von Nafpenzal T.

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 für jede Zieltierart:

Keine Angaben.

#### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:*

Bei starker Schwellung des Euterviertels, Verschwellung der Milchgänge und/oder Verlegung der Milchgänge durch Anschoppung von Detritus muss Nafpenzal T mit Vorsicht verabreicht werden.

*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:*

Das Produkt sollte nicht von schwangeren Frauen verabreicht werden.

Der direkte Kontakt mit der Haut oder den Schleimhäuten des Anwenders ist wegen der Gefahr einer Sensibilisierung und bei bereits bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe zu vermeiden. Bei Haut- oder Schleimhautkontakt ist das Produkt unter fließendem Wasser abzuwaschen.

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):

Allergische Reaktionen (allergische Hautreaktionen, Anaphylaxie).

Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist das Tier symptomatisch zu behandeln:

Gegenmaßnahmen, die im Fall einer allergischen Reaktion zu ergreifen sind:

Bei Anaphylaxie: Epinephrin (Adrenalin) und Glukokortikoide i. v.

Bei allergischen Hautreaktionen: Antihistaminika und/oder Glukokortikoide.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Anwendung von Nafpenzal T sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39 – 42, 10117 Berlin oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden. Meldebögen können kostenlos unter oben genannter Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internet-Seite <http://www.vet-uaw.de>).

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

Dieses Produkt ist zur Anwendung während der Trächtigkeit vorgesehen. Er wurden keine fetotoxischen Effekte beobachtet.

Nicht während der Laktation anwenden.

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

Kombinationen mit anderen Arzneimitteln zur intramammären Anwendung sind wegen möglicher Inkompatibilitäten zu vermeiden.

Es besteht ein potentieller Antagonismus gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika mit rasch einsetzender bakteriostatischer Wirkung (Tetracycline, Erythromycin, Lincomycin).

Die Ausscheidung von Benzylpenicillin wird durch Phenylbutazon und Acetylsalicylsäure verlängert.

Cholinesterasehemmer verzögern den Abbau von Procain.

#### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zur intramammären Anwendung.

300 mg Benzylpenicillin-Procain 1 H<sub>2</sub>O, 100 mg Dihydrostreptomycin und 100 mg Nafcillin pro Euterviertel; entsprechend Gesamtinhalt eines Euterinjektors Nafpenzal® T pro Euterviertel.

Einmalige Behandlung aller Euterviertel nach dem letzten Melken vor dem Trockenstellen.

Unmittelbar vor der Behandlung sind alle Euterviertel sorgfältig auszumelken.

Ist das Ausmelken erfolgt, werden die Zitzen mit dem beigelegten Reinigungstuch sorgfältig gereinigt und desinfiziert und einmalig der Inhalt je eines Zimmertemperatur-warmen Euterinjektors Nafpenzal® T pro Euterviertel eingebracht. Nach der Behandlung ist das Euter nicht mehr anzumelken.

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

Keine Angaben.

#### 4.11 Wartezeit(en):

Rind: essbare Gewebe: 21 Tage

Milch:

- von Tieren, die früher als 35 Tage vor dem Eintritt der Geburt behandelt wurden: 5 Tage
- von Tieren, die innerhalb von 35 Tagen vor dem Eintritt der Geburt behandelt wurden: 40 Tage

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

Stoff- oder Indikationsgruppe: Benzylpenicillin in Kombination mit anderen Antinfektiva, ATCvet code: QJ5IRC22

#### 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 penicillinasebildenden 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 lagern im Bereich der Nachweisgrenze, während Dihydrostreptomycin nicht nachgewiesen werden konnte. Penicillin wurde in unterschiedlichen Konzentrationen gefunden wobei die höchsten Wert 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:

Vermischungen mit anderen Arzneimitteln sind wegen möglicher Inkompatibilitäten zu vermeiden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre

Das Arzneimittel nach Ablauf des auf Behältnis und äußerer Umhüllung angegebenen Verfalldatums nicht mehr anwenden.

## 6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Nicht über 25 °C lagern.

## 6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung:

Weiß-opake Polyethylen-Injektoren und in Papier-Aluminium-Copolymerlaminat-Beuteln verpackte Reinigungstücher.

Packungsgrößen:

Karton mit 4 Injektoren im PET-Aluminium-PE-Beutel zu je 3 g öliger Suspension und 4 Reinigungstüchern.

Karton mit 20 Injektoren im PET-Aluminium-PE-Beutel zu je 3 g öliger Suspension und 20 Reinigungstüchern.

Karton mit 2 x 20 Injektoren im PET-Aluminium-PE-Beutel zu je 3 g öliger Suspension und 40 Reinigungstüchern.

Karton mit 5 x 20 Injektoren im PET-Aluminium-PE-Beutel zu je 3 g öliger Suspension und 100 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:

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

**7. Zulassungsinhaber:**

Intervet Deutschland GmbH  
Feldstraße 1a  
D-85716 Unterschleißheim

**8. Zulassungsnummer:**

6830405.00.00

**9. Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:**

21.10.2004

**10. Stand der Information**

März 2016

**11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung**

Nicht zutreffend.

**12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig