

[Version 7.3.1, 11/2010]

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Combiotic Suspension 200 / 333,3 mg/ml - Injektionssuspension für Tiere

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionssuspension enthält:

Wirkstoffe:

Benzylpenicillin-Procaïn	200 mg
(entsprechend 200.000 I.E. Benzylpenicillin)	
Dihydrostreptomycinsulfat	333,3 mg
(entsprechend Dihydrostreptomycin	250 mg)

Sonstige Bestandteile:

Procaïn-Hydrochlorid	20 mg
Butyl-4-hydroxybenzoat	0,15 mg
Natriumformaldehydsulfoxylat	3,702 mg

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

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Homogene, weiße bis gelbliche Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rind (Kalb), Schwein

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung bakterieller Atemwegsinfektionen bei Rindern und Schweinen, die durch gegenüber Benzylpenicillin und Dihydrostreptomycin empfindliche Erreger hervorgerufen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen, Dihydrostreptomycin, Procaïn oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei schweren Nierenfunktionsstörungen mit Anurie oder Oligurie.

Nicht anwenden bei Störungen des Gehör- und Gleichgewichtssinns.

Nicht anwenden bei Infektionen mit β -Lactamase-bildenden Erregern sowie bei Resistenzen gegenüber Penicillinen und/oder Aminoglykosidantibiotika.

Nicht intravenös oder subkutan verabreichen.

4.4 Besondere Warnhinweise <für jede Zieltierart>

Im Falle des Auftretens einer Überempfindlichkeitsreaktion bei den Tieren ist die Behandlung sofort abzubrechen und entsprechende Gegenmaßnahmen sind unverzüglich einzuleiten.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte nur nach Resistenzbestimmung der isolierten Erreger erfolgen.

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

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Störungen des Gehör- und Gleichgewichtssinnes und der Nierenfunktion können insbesondere bei einer länger als vorgesehenen parenteralen Anwendung auftreten.

Die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Dihydrostreptomycin können zu Krämpfen, Atemnot und zum Kollaps führen.

Beim Schwein können Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Procain-Penicillin, z. B. Muskelzittern, Krämpfe, Erbrechen und Kollaps auftreten. Todesfälle sind nicht auszuschließen. Bei tragenden Sauen kann es zu Aborten kommen.

Allergische Reaktionen (allergische Hautreaktionen, Anaphylaxie).

Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist das Tierarzneimittel sofort abzusetzen und der behandelnde Tierarzt zu benachrichtigen. Das Tier ist symptomatisch zu behandeln:

Die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Aminoglycosiden, sind durch Neostigmin- und Calciumgaben i.v. teilweise antagonisierbar.

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.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit ist nicht belegt.

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

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antiphlogistika, Antipyretika und Antirheumatika (insbesondere von Phenylbutazon und Salicylaten) kann die Nierenausscheidung der Penicilline verzögert werden.

Die bakterizid wirkenden Penicilline sollten nicht mit bakteriostatisch wirkenden Stoffen (z.B. Tetracycline, Sulfonamide, Chloramphenicol) kombiniert werden, weil dadurch die antibakterielle Wirksamkeit herabgesetzt werden kann.

Gleichzeitige oder aufeinander folgende Verabreichung von stark wirkenden Diuretika oder anderer nephro- oder ototoxischer Arzneimitteln (z.B. Amphotericin B, Ciclosporin, Schleifendiuretika) verstärkt die möglichen nephro- und ototoxischen Wirkungen von Streptomycin.

Narkotika und Muskelrelaxantia verstärken neuromuskuläre Blockaden (Atemlähmung). Die muskelrelaxierende Wirkung von Magnesium (Ca-Mg-Lösungen) kann verstärkt werden.

Cholinesterasehemmer verzögern den Abbau von Procain.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:

Zur intramuskulären Anwendung (tief intramuskuläre Injektion).

Vor Gebrauch gut schütteln!

Dosierung:

Die empfohlene Dosis beträgt für Rinder und Schweine 1 ml Combiotic pro 25 kg KGW pro Tag, entsprechend 0,04 ml Combiotic / kg KGW / Tag.

Anwendungsdauer: 1 x täglich über 3 Tage

Die Behandlung ist noch 1 – 2 Tage nach Abklingen der Symptome fortzusetzen.

Sollte nach 3 Behandlungstagen keine deutliche Besserung des Krankheitszustandes eingetreten sein, ist eine Überprüfung der Diagnose und ggf. eine Therapieumstellung durchzuführen.

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

Überhöhte Dosierungen können zu Atemnot und Kreislaufdepression führen. Sie sind bei schnell einsetzender intravenöser Behandlung mit Neostigmin und Calcium teilweise antagonistisch.

4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: Rind, Schwein:	21 Tage
Milch (Rind):	6 Tage

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Penicilline - Kombination mit anderen Antibiotika
ATCvet-Code: QJ01RA01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Combiotic-Suspension ist Antibiotika-Kombination aus zwei sich in ihrer antibakteriellen Wirksamkeit ergänzenden Einzelkomponenten, wobei Benzylpenicillin-Procaïn vorwiegend gegen grampositive Bakterien wirkt, während Dihydrostreptomycin hauptsächlich die gramnegativen Bakterien erfasst. Benzylpenicillin wirkt bakterizid auf proliferierende Keime durch Hemmung der Zellwandsynthese, ruhende Keime werden nicht erfasst. Benzylpenicillin wird durch bakterielle β -Lactamasen inaktiviert. Gute bis mittlere Empfindlichkeit (minimale Hemmkonzentration $< 0,3 \mu\text{g/ml}$) haben die meisten Streptokokken, Corynebakterien, Aktinomyzeten, Spirochäten und viele Anaerobier (ausser *Bacteroides fragilis*). Unterschiedliche Empfindlichkeit zeigen Staphylokokken, die Häufigkeit primärer Resistenzen liegt bei 30 -90%. Eine Resistenzentwicklung während der Behandlung (sekundäre Resistenz) ist möglich, aber selten und langsam (Mehrstufenresistenz).

Dihydrostreptomycin wirkt bakterizid auf proliferierende Keime und in geringerem Ausmaß auch auf Keime in der Ruhephase. Wie alle Aminoglykoside wirkt Streptomycin vor allem durch Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese in der Bakterienzelle. Das Wirkungsspektrum umfaßt hauptsächlich gramnegative Keime, wie Enterobakteriaceen und Pasteurellen, wobei die Resistenzlage gegenüber Streptomycin für *E. coli* oder *Salmonella* spp. als ungünstig anzusehen ist (bis zu 70% der *E. coli*-Stämme und bis zu 45% der *Salmonella*-Stämme sind resistent).

Die Resistenzentwicklung während der Behandlung erfolgt bei Streptomycin rasch, bereits nach wenigen Kontakten mit den Bakterien (one-step-mutation).

Mehrfachresistenzen gegenüber beiden Arzneimittelgruppen treten häufig auf.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Die Proteinbindung von Benzylpenicillin-Procaïn beträgt beim Rind ca. 28 bis 33 %, ähnliche Werte werden auch beim Hund erzielt.

Benzylpenicillin-Procaïn wird im Gegensatz zu den leicht wasserlöslichen Penicillinsalzen nach parenteraler Gabe nur langsam resorbiert, wodurch bei ausreichender Dosierung therapeutisch wirksame Serumspiegel über 24 bis 36 Stunden zu erreichen sind.

Beim Kalb wurde eine

Halbwertszeit von 4,3 Stunden festgestellt. Die Elimination des Benzylpenicillins erfolgt überwiegend

über die Nieren (20 bis 60 % in biologisch aktiver Form, weitere 30 bis 60 % als inaktive Metabolite), aber auch in der Galle werden therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht. Benzylpenicillin-Procaïn wird über die Milch ausgeschieden.

Dihydrostreptomycin besitzt dagegen eine relativ geringe Proteinbindung. Die Werte liegen bei Rind und Schaf zwischen 7 und 15 %.

Beim Rind wurden nach intramuskulärer Injektion von 8 bis 10 mg/kg KGW maximale Serumspiegel für drei bis sechs Stunden beobachtet.

Die Serumhalbwertszeit wird mit ca. zwei Stunden angegeben.

Für die Eliminationshalbwertszeit wurden 2,8 Stunden ermittelt. Die Diffusion von Dihydro-streptomycin in die verschiedenen Gewebe ist nicht einheitlich. Konzentrationen, die annähernd die Serumwerte erreichen, treten in der Lunge und in der Peritonealflüssigkeit auf, in der Muskulatur dagegen finden nur etwa 30 % dieser Konzentrationen.

Die Ausscheidung von Dihydrostreptomycin erfolgt nach intramuskulärer Injektion zu 60 bis 80 % durch glomeruläre Filtration mit dem Harn, wobei etwa 50 % innerhalb der ersten zwei bis drei Stunden eliminiert werden. Bei laktierenden Tieren wird Dihydrostreptomycin auch mit der Milch ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Procaïn-Hydrochlorid, Butyl-4-hydroxybenzoat, Lezithin, Povidon, Natriumcitratdihydrat, Natriumformaldehydsulfoxylat, Natriumphosphitpentahydrat, Urea, Wasser für Injektionszwecke.

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

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses : 3 Tage

Das Datum der ersten Entnahme ist auf dem Etikett der Durchstechflasche einzutragen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Kühl lagern (8° - 15 ° C).

Lichtschutz erforderlich.

Nach der ersten Entnahme im Kühlschrank bei 2° - 8° lagern und innerhalb von 3 Tagen aufbrauchen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Karton mit 6 x 100 ml Durchstechflaschen, Amber Typ III mit Butylgummistopper und Aluminiumkappe

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 verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 13.117

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18. Februar 1966

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.