

[Version 9.1,11/2024]

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Combiotic Suspension 200 / 333,3 mg/ml - Injektionssuspension für Rinder und Schweine

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Injektionssuspension enthält:

Wirkstoffe:

Benzylpenicillin-Procaïn	200 mg
(entsprechend 117.2 mg Benzylpenicillin)	
Dihydrostreptomycinsulfat	333,3 mg
(entsprechend 250 mg Dihydrostreptomycin)	

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Procaïn-Hydrochlorid	20 mg
Butyl-4-hydroxybenzoat	0,15 mg
Natriumformaldehydsulfoxylat	3,702 mg

Homogene, weiße bis gelbliche Suspension.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind (Kalb), Schwein

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

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

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Penicilline, Cephalosporine, Dihydrostreptomycin, Procaïn oder einen 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 Aminoglykosiden.

Nicht intravenös oder subkutan verabreichen.

3.4 Besondere Warnhinweise

Keine.

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 der Zielerreger 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.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte unter Berücksichtigung örtlicher, offiziell anerkannter Leitlinien zum Einsatz von Antibiotika 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 ernste Symptome, die sofortiger ärztlicher Behandlung bedürfen. Bei Kontakt mit dem Tierarzneimittel ist die betroffene Hautstelle gründlich mit Wasser und Seife zu waschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rind (Kalb), Schwein:

Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden):	Störung des Gehör- und Gleichgewichtssinnes ¹ , Nierenfunktionsstörung ¹ , Krämpfe, Atemnot, Kollaps ² , Überempfindlichkeitsreaktion ³ , Todesfälle ³ , Aborte ⁴ , Allergische Reaktion ⁵ , Anaphylaxie ⁵
---	---

¹ kann insbesondere bei einer länger als vorgesehenen parenteralen Anwendung auftreten.

² aufgrund der neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Dihydrostreptomycin. Diese sind durch Neostigmin- und Calciumgaben i.v. teilweise antagonisierbar.

³ kann beim Schwein gegenüber Procain-Penicillin auftreten, z.B. Muskelzittern, Krämpfe, Erbrechen und Kollaps.

⁴ können bei tragenden Sauen auftreten.

⁵ In Fällen von allergischen und anaphylaktischen Reaktionen ist die Verabreichung des Tierarzneimittels sofort abzubrechen und es sind unverzüglich Gegenmaßnahmen einzuleiten. Bei Anaphylaxie sind Epinephrin (Adrenalin) und Glukokortikoide i.v., bei allergischen Hautreaktionen Antihistaminika und/oder Glukokortikoide zu verabreichen.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist das Tierarzneimittel sofort abzusetzen und der behandelnde Tierarzt zu kontaktieren.

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

Kann während der Laktation angewendet werden.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit ist nicht belegt.

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

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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 Substanzen (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 Muskelrelaxantien verstärken neuromuskuläre Blockaden (Atemlähmung). Die muskelrelaxierende Wirkung von Magnesium (Ca-Mg-Lösungen) kann verstärkt werden. Cholinesterasehemmer verzögern den Abbau von Procain.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zur intramuskulären Anwendung.

Vor Gebrauch gut schütteln.

Bei der Entnahme ist darauf zu achten, das Tierarzneimittel nicht zu kontaminieren.

Die empfohlene Dosis beträgt für Rinder und Schweine 8 mg Benzylpenicillin-Procain und 33,3 mg Dihydrostreptomycinsulfat / kg KGW / Tag, (entsprechend 0,04 ml des Tierarzneimittels / kg KGW / Tag).

Anwendungsdauer: einmal 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.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Nach Überdosierungen können Atemnot und Kreislaufdepressionen auftreten. Sie sind bei schnell eingesetzter intravenöser Behandlung mit Neostigmin und Calcium teilweise antagonistisch.

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: Rind, Schwein: 21 Tage

Milch: Rind: 6 Tage

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code: QJ01RA01

4.2 Pharmakodynamik

Combiotic-Suspension ist eine Antibiotika-Kombination aus zwei synergistisch 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 $< 0,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$) 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 *Enterobacteriaceae* 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 Keimen (One-Step-Mutation). Mehrfachresistenzen gegenüber beiden Wirkstoffe treten häufig auf. 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.

4.3 Pharmakokinetik

Die Proteinbindung von Benzylpenicillin-Procaïn beträgt beim Rind ca. 28 bis 33 %. 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 beim Rind und beim 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 Dihydrostreptomycin 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 sich 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.

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
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch der Primärverpackung: 3 Tage
Das Datum der ersten Entnahme ist auf dem Etikett der Durchstechflasche einzutragen.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Kühl lagern (8° - 15 ° C).

Vor direktem Sonnenlicht schützen.

Nach der ersten Entnahme im Kühlschrank lagern (2° - 8°) und innerhalb von 3 Tagen verbrauchen.

5.4 Art und Beschaffenheit der Verpackung

Durchstechflasche aus Braunglas Typ III mit Butylgummistopfen und Aluminiumverschlusskappe.

Umkarton mit 6 x 100 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

Huvepharma NV

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 13.117

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

18/02/1966

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

02/2026

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>).