

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Aurizon krople do uszu, zawiesina dla psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Marbofloksacyna	3 mg
Klotrimazol	10 mg
Deksametazonu octan	1 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Propylu galusan (E310)	1 mg
Sorbitanu oleinian	
Krzemionka hydrofobowa koloidalna	
Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha	

Beżowożółta zawiesina.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Pies.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie zapalenia ucha zewnętrznego wywołanego zarówno przez bakterie wrażliwe na marbofloksacynę, jak też przez grzyby, zwłaszcza *Malassezia pachydermatis*.

3.3 Przeciwwskazania

Nie podawać psom z uszkodzoną błoną bębenkową.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancje czynne, lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Zewnętrzny przewód słuchowy powinien być bardzo dokładnie oczyszczony i wysuszony przed podaniem leku.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Leczenie powinno być oparte na wynikach badania lekowrażliwości drobnoustrojów izolowanych od pacjenta.

Przed podaniem należy dokładnie zbadać ucho w celu upewnienia się, że błona bębenkowa nie jest uszkodzona.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Umyć dokładnie ręce po podaniu leku.

Unikać kontaktu z oczami. Po dostaniu się do oka, oko należy przemyć obfitą ilością wody. Osoby, które wykazują nadwrażliwość na składniki produktu powinny unikać bezpośredniego kontaktu z produktem.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Pies:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej (ALP); Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); Neutrofilia ¹
---	---

¹ Ograniczona

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub do właściwych organów krajowych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Nie stosować w okresie ciąży i laktacji.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

3.9 Droga podania i dawkowanie

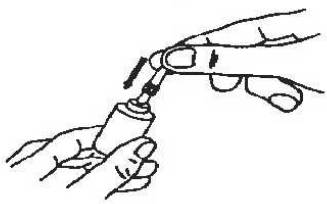
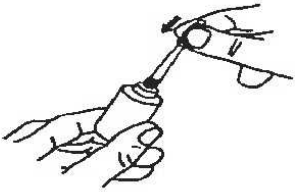
Podanie do ucha.

Jedna kropla produktu zawiera 71 µg marbofloksacyny, 237 µg klotrimazolu i 2,7 µg octanu deksametazonu.

Przed użyciem należy energicznie wstrząsnąć opakowaniem.

Podawać 10 kropli głęboko do przewodu słuchowego zewnętrznego raz dziennie przez 7 do 14 dni. Po 7 dniach leczenia lekarz weterynarii powinien ocenić, czy leczenie należy przedłużyć o kolejny tydzień. Po podaniu podstawę ucha należy delikatnie i dokładnie wymasować, aby dobrze rozprowadzić produkt i ułatwić jego penetrację w niższych partiach przewodu słuchowego.

Jeśli lek ma być stosowany u kilku psów, należy używać osobnych kaniul dla każdego psa.

- 
1. Usunąć zabezpieczenie
- 
2. Rozdzielić kaniulę i zatyczkę
- 
3. Nałożyć kaniulę na butelkę
- 
4. Podnieść ucho i wprowadzić kaniulę
- 
5. Delikatnie ścisnąć butelkę
- 
6. Wprowadzić krople Aurizon® do zewnętrznego przewodu słuchowego
- 
7. Kaniulę zatkać zatyczką

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Po trzykrotnym przekroczeniu zalecanej dawki obserwuje się zmiany parametrów biochemicznych i hematologicznych krwi (takich jak wzrost aktywności fosfatazy zasadowej i aminotransferazy, ograniczona neutrofilia, eozynofilia i limfopenia); zmiany te nie stanowią bezpośredniego zagrożenia dla życia i ustępują po odstawieniu leku.

Przedłużone (dłuższe niż zalecane) używanie zewnętrzne produktów glikokortykosteroidowych ma działanie miejscowe i ogólne, obejmujące supresję funkcji nadnerczy, ścieńczenie naskórka oraz przedłużone gojenie się ran. W rzadkich przypadkach stosowanie produktu może wiązać się z przemijającą utratą słuchu, szczególnie u starszych psów.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QS02CA06.

4.2 Dane farmakodynamiczne

Produkt łączy w sobie działanie trzech substancji czynnych: marbofloksacyny, klotrimazolu i octanu deksametazonu.

Marbofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do fluorochinolonów, które działają poprzez hamowanie aktywności gyrazy DNA (topoizomerazy II).

Marbofloksacyna wnika do komórek bakteryjnych poprzez kanały porynowe zewnętrznej błony cytoplazmatycznej. Fluorochinolony łącząc się z kompleksem DNA - gyraza DNA hamują etap odcinania-wklejania nici DNA, który jest katalizowany przez topoizomerazę II. Uniemożliwia to komórce bakteryjnej proces naprawy i syntezy DNA, oraz przywrócenia konfiguracji podwójnej helisy. Bakteriobójcze działanie marbofloksacyny jest stwierdzone zarówno w fazie spoczynkowej, jak i w fazie podziału bakterii. Ostatnie dane bibliograficzne sugerują, że fluorochinolony mają drugi wewnątrzkomórkowy punkt uchwytu - topoizomerazę IV (Topo IV). Jest to bakteryjna DNA topoizomeraza typu II, biorąca udział w ATP-zależnym rozluźnianiu DNA. Topo IV może być głównym punktem uchwytu u *Staphylococcus aureus* i paciorkowców, co sugeruje, że główny punkt uchwytu fluorochinolonów może być różny u różnych gatunków drobnoustrojów. Wykazuje bardzo szerokie spektrum aktywności wobec bakterii Gram-dodatnich (zwłaszcza *Staphylococcus intermedius*) i wobec Gram-ujemnych (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis*). Jest praktycznie nieaktywna wobec bakterii beztlenowych.

Rodzaje i mechanizmy oporności

Stwierdzono, że oporność na fluorochinolony pochodzi z pięciu źródeł: (i) mutacje punktowe w genach kodujących gyrazę DNA i/lub topoizomerazę IV, prowadzące do zaburzeń aktywności odpowiedniego enzymu; (ii) zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych dla leków; (iii) mechanizmy usuwania leków; (iv) oporność uwarunkowana plazmidem oraz (v) białka chroniące gyrazę. Wszystkie wymienione mechanizmy prowadzą do zmniejszenia wrażliwości bakterii na fluorochinolony. Często obserwuje się oporność krzyżową na antybiotyki z klasy fluorochinolonów.

Klotrimazol to lek przeciwgrzybiczy, należący do imidazoli. Klotrimazol jest powszechnie stosowanym miejscowo lekiem przeciwko zakażeniom grzybiczym. Jak wszystkie związki z tej grupy oddziałuje na funkcjonowanie błony komórkowej grzybów poprzez hamowanie syntezy ergosterolu. Zahamowanie C₁₄-demetylasy lanosterolu zależnej od cytochromu P-450 powoduje utratę ergosterolu i akumulację C₁₄-steroli w błonie cytoplazmatycznej. Na poziomie molekularnym niezwiązany azot (N w pozycji 4) wiąże się z atomem żelaza hemu cytochromu P-450. Prowadzi to do zahamowania tworzenia kompleksu nadtlenu Fe⁺³ (Fe⁺³O⁻¹) niezbędnego do hydroksylacji metylosteroli. Skutkiem jest niemożność demetylacji metylosteroli w pozycji C₁₄ i zatrzymanie syntezy ergosterolu.

Wbudowanie do błony komórkowej metylosteroli w miejsce ergosterolu zmienia płynność błony i zaburza jej funkcje. Dane bibliograficzne sugerują mechanizm działania polegający na bezpośrednim oddziaływaniu na błonę komórkową i akumulacji toksycznych nadtlenuków spowodowanej zaburzeniami w procesach utlenienia i zahamowaniu oddychania komórkowego. Powyżej stężenia 10 µg/ml klotrimazol wykazuje działanie grzybobójcze. Narastanie oporności jest niewielkie. Wykazuje szerokie spektrum działania, działa zwłaszcza na *Malassezia pachydermatis*;

Octan deksametazonu jest syntetycznym glikokortykosteroidem. Glikokortykosteroidy swobodnie dyfundują przez błonę cytoplazmatyczną komórki. Wewnątrz cytozolu wiążą się ze specyficznym receptorem białkowym. W czasie łączenia się uwalnia się białko hsp90, należące do grupy białek szoku cieplnego, które może odgrywać rolę w działaniu tych hormonów. Kompleks białko-glikokortykosteroid jest następnie transportowany do wnętrza jądra komórkowego, gdzie wiąże się z elementami DNA odpowiedzialnymi na glikokortykosteroidy (GRE) na różnych genach i wpływa na ich ekspresję. Domena receptora wiążącego DNA, zwana palcem cynkowym, charakteryzuje się obszarami o dużej zawartości cysteiny. Hormony ułatwiają wiązanie się receptora z DNA. Większość efektów farmakologicznych zależnych od jądra komórkowego ma szczyt dopiero do kilku godzinach.

Szybki efekt farmakologiczny glikokortykosteroidów najprawdopodobniej zależy od specyficznych receptorów błonowych. Glikokortykosteroidy hamują uwalnianie kwasu arachidonowego i czynnika aktywującego płytki krwi (PAF) poprzez zwiększenie produkcji białka zwanego lipokortyną, które hamuje aktywność fosfolipazy A₂ w błonie komórkowej, hamując w ten sposób powstawanie prostaglandyn, leukotrienów i PAF. Glikokortykosteroidy mogą hamować inne fosfolipazy, np. fosfolipazę C. Klinicznie obserwuje się działanie

- przeciwzapalne – jako efekt hamowania aktywności fosfolipazy A₂;
- przeciwuczuleniowe – glikokortykosteroidy biorą udział w zachowaniu mikrokążenia i integralności błon komórkowych, jak też stabilizują błony lizosomów. Zmniejszają również wytwarzanie histaminy;
- przeciwświądowe - poprzez zmniejszenie uwalniania histaminy i serotoniny;
- hamujące proliferację komórek - glikokortykosteroidy wpływają na ekspresję proto-onkogenów i blokują cykl komórkowy komórek nowotworowych oraz mogą wywoływać lizę komórek o przyspieszonym wzroście poprzez aktywację endonukleazy;
- immunosupresyjne - poprzez hamowanie rozpoznawania antygeny (hamowanie prezentacji antygeny na powierzchni komórek), hamowanie mechanizmu wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej (poprzez stabilizowanie błon cytoplazmatycznych i hamowanie uwalniania mediatorów) i hamowania fazy efektorowej odpowiedzi immunologicznej (zahamowanie fagocytozy i hamowanie aktywacji dopełniacza.

Kombinację trzech powyższych substancji dobrano do leczenia zapalenia ucha zewnętrznego wywołanego przez mieszane zakażenie bakteriami albo grzybami. Marbofloksacyna jest aktywna wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, klotrimazol - wobec grzybów z rodzajów *Candida*, *Aspergillus* i *Fusarium* oraz *Malassezia pachydermatis*. Zapalenie ucha zewnętrznego jest także związane z ostrym stanem zapalnym przebiegającym z silnymi objawami bólu. Deksametazon łagodzi ten stan zapalny.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Marbofloksacyna dobrze wchłania się poprzez skórę zewnętrznego przewodu słuchowego. Stężenie maksymalne marbofloksacyny w osoczu na poziomie 0,06 µg/ml jest osiągane w 14 dniu leczenia psa. Marbofloksacyna słabo wiąże się z białkami osocza (<10% u psów) i jest powoli wydalana, głównie w postaci aktywnej, ²/₃ z moczem, a ¹/₃ z kałem. Biodostępność po podaniu do zewnętrznego przewodu słuchowego wynosi ok. 61% u suk i 41% u psów.

Badania farmakokinetyczne na psach z dawką leczniczą wykazały, że wchłanianie klotrimazolu jest znikome i w badaniach utrzymywało się poniżej poziomu oznaczenia ilościowego (0,04 µg/ml) przez cały czas leczenia.

Octan deksametazonu jest gwałtownie metabolizowany do deksametazonu. Wchłanianie leku jest niewielkie, a osiągnięte stężenia leku były na granicy limitu oznaczenia ilościowego (0,20 ng/ml) zarówno u zdrowych psów (C_{max} 2,10 ± 1,36 ng/ml w 7 dniu od początku podawania), jak i u psów z zapaleniem ucha zewnętrznego (C_{max} 2,23 ± 2,65 ng/ml w 7 dniu od początku leczenia).

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 2 miesiące.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelki z LDPE wraz z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z PP. Pudełko tekturowe zawiera:

- butelkę o pojemności 10 ml wraz z 1 kaniulą z PVC
- butelkę o pojemności 20 ml wraz z 2 kaniulami z PVC.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vetoquinol Biowet Sp. z o.o.

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1455/04

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/04/2004.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).