



National Public Assessment Report

Öffentlicher Beurteilungsbericht

Bezeichnung der Tierarzneispezialität:

Masterflox 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine

Teil I:	Informationen über das Verfahren	2
Teil II:	Fachinformation (SPC), Gebrauchsinformation	4
Teil III:	Wissenschaftliche Diskussion während des Verfahrens	5
Teil IV:	Relevante Änderungen nach Zulassung	12

**Dieser öffentliche Beurteilungsbericht wurde zuletzt am 25.09.2024
aktualisiert.**



Teil I: Informationen über das Verfahren

1. Bezeichnung der Tierarzneispezialität bei Zulassung

Masterflox 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine

2. Antragstyp

Arzneispezialität-veterinär (bezugnehmende Zulassung gemäß § 10 Absatz 1, Ziffer 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idgF)

3. Wirkstoff

MARBOFLOXACIN

4. Darreichungsform

Injektionslösung

5. Stärke

100 mg/ml

6. Zulassungsinhaber

Fatro S.p.A.
Via Emilia 285
40064 Ozzano dell'Emilia (BO)
Italien



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

7. Verfahrensnummer

958944

8. Zulassungsnummer

837059

9. Zulassungsdatum

19.07.2016



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Teil II: Fachinformation (SPC), Gebrauchsinformation

Die aktuelle Fachinformation (SPC) finden Sie unter folgendem Link:

https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=837059&type=DOTC_FACH_INFO

Die aktuelle Gebrauchsinformation finden Sie unter folgendem Link:

https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=837059&type=DOTC_GEBR_INFO

Aktuelle Versionen der Fach- und Gebrauchsinformationen der in Österreich zugelassenen (Tier-) Arzneispezialitäten können unter <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/> abgerufen werden.



Teil III: Wissenschaftliche Diskussion während des Verfahrens

1. Wissenschaftliche Zusammenfassung

Masterflox 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine ist ein systemisches Antiinfektivum. Das Tierarzneimittel ist zur Anwendung bei Rindern zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und akuten Mastitiden sowie bei Schweinen (Zuchtsau) zur Behandlung des durch Marbofloxacin-empfindliche Erregerstämme verursachten Mastitis-Metritis-Agalaktie-Syndroms (postpartales Dysgalaktie-Syndrom, PPDS) vorgesehen.

Das vorliegende Tierarzneimittel wurde mit validierten Methoden und Tests hergestellt und kontrolliert, die die Qualität des auf den Markt gebrachten Tierarzneimittel gewährleisten.

Es wurde gezeigt, dass das Tierarzneimittel bei der angegebenen Zieltierart sicher eingesetzt werden kann - beobachtete Nebenwirkungen sind in der Fach- und Gebrauchsinformation angegeben. Bei bestimmungsgemäßer Verwendung ist das Tierarzneimittel sicher für den Benutzer und die Umwelt. Gegebenenfalls sind geeignete Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fach- und Gebrauchsinformation angegeben.

Die Wirksamkeit des Tierarzneimittels wurde gemäß den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation nachgewiesen.

Die gesamte Risiko-Nutzen-Analyse spricht für die Erteilung einer Marktzulassung.

2. Qualitätsaspekte

2.1. Einleitung

Aussehen des Tierarzneimittels

Klare, gelbliche Lösung.

Aussehen der Primärverpackung

Braunglas-Durchstechflaschen Typ II verschlossen mit einem Chlorobutylgummistopfen Typ I im Faltparton.

2.2. Wirkstoffe

Der Wirkstoff im vorliegenden Tierarzneimittel ist MARBOFLOXACIN.



Spezifikation und Kontrolle

Die Spezifikation des Wirkstoffes entspricht den Anforderungen des aktuellen wissenschaftlichen Standes. Durch die Vorlage entsprechender Daten der Wirkstoffkontrolle wurde die ausreichende Qualität des Wirkstoffes belegt.

Stabilität

Die Stabilität des Wirkstoffes wurde unter ICH Bedingungen getestet. Die übermittelten Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen belegen die festgesetzte Retest-Periode.

2.3 Fertigprodukt

Zusammensetzung

Wirkstoff:

1 ml Injektionslösung enthält:

MARBOFLOXACIN 100,0 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Natriumedetat	0,1 mg
Thioglycerol	1,0 mg
Metacresol	2,0 mg
Gluconolacton	---
Wasser für Injektionszwecke	---

Hersteller

Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller ist Fatro S.p.A., Via Emilia 285, 40064 Ozzano dell'Emilia (BO), Italien.

Pharmazeutische Entwicklung

Die Entwicklung des Produktes wurde hinreichend durchgeführt und für ausreichend befunden. Der Einsatz aller vorhandenen Hilfsstoffe wurde beschrieben.

Freigabespezifikation und Kontrolle

Die Freigabespezifikation beinhaltet die Kontrolle aller für diese Darreichungsform relevanten Parameter. Es liegen ausreichend Daten von der Fertigproduktkontrolle des Tierarzneimittels vor, welche die Einhaltung der Vorgaben der Freigabespezifikation belegen.



Abpackung

Die Verpackung des Tierarzneimittels (wie unter 2.1. beschrieben) entspricht den aktuellen, gesetzlichen Anforderungen.

Stabilität

Die Stabilität des Tierarzneimittels wurde unter ICH Bedingungen getestet.
Aufgrund dieser Datenlage wurde eine Laufzeit für das Tierarzneimittel wie folgt festgelegt:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

2.4. Zusammenfassung

Die pharmazeutische Qualität von Masterflox 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine wurde adäquat belegt.

3. Nichtklinische Aspekte

Da es sich um eine bezugnehmende Zulassung handelt und der Wirkstoff international seit vielen Jahren hinlänglich bekannt ist, sind präklinische Studien nicht erforderlich.

3.1. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Fluorchinolone sollten der Behandlung klinischer Infektionen vorbehalten bleiben, die nachweislich oder voraussichtlich schlecht auf andere Antibiotikaklassen ansprechen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte nur auf der Grundlage einer Empfindlichkeitsprüfung der aus dem Tier isolierten Erreger erfolgen.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen, nationalen und örtlichen Richtlinien über den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Eine von den Vorgaben in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Fluorchinolone resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit von Behandlungen mit anderen Chinolonen infolge möglicher Kreuzresistenzen vermindern.

Wirksamkeitsdaten zeigen, dass das Tierarzneimittel für die Behandlung akuter Mastitiden durch gram-positive Bakterien unzureichend ist.

Das Tierarzneimittel soll nicht zur Gruppenbehandlung (sondern individuell) angewendet werden und nicht zur Prophylaxe oder Metaphylaxe.



Die „Sperrmilch“ (Milch von Kühen innerhalb der Wartezeit) soll nicht an Kälber verfüttert werden. Bekommen Kälber antibiotikahaltige „Sperrmilch“ können sie mit dem Kot resistente Bakterien ausscheiden. Gleichzeitig kommt die physiologische Magen- und Darmflora der Kälber mit den Wirkstoffen in Kontakt. Das kann zu einer Verschiebung im gastrointestinalen Mikrobiom des Kalbes und auch zur Bildung von Resistenzen führen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber (Fluor)Chinolonen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Bei versehentlichem Kontakt mit Haut oder Augen sind die betroffenen Partien gründlich mit Wasser zu spülen.

Sorgfältig anwenden, um eine versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden, da diese zu leichten Reizungen an der Injektionsstelle führen kann. Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und das Etikett vorzuzeigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

3.2. Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Bei Studien an Labortieren (Ratte, Kaninchen) wurden keine teratogenen, embryotoxischen oder maternotoxischen Effekte von Marbofloxacin nachgewiesen. Die Unschädlichkeit des Tierarzneimittels wurde nachgewiesen für tragende Kühe sowie für Saugferkel und Saugkälber nach Anwendung bei Kühen und Sauen in einer Dosis von 2 mg/kg. Die Unschädlichkeit des Tierarzneimittels wurde nicht nachgewiesen für tragende Kühe oder für Saugkälber nach Anwendung bei Kühen in einer Dosis von 8 mg/kg. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt. Nach der Anwendung bei Kühen während der Laktation ist der Abschnitt Wartezeit zu beachten.

3.3 Überdosierung

Nach Verabreichung des 3-fachen der empfohlenen Dosis wurden keine Anzeichen einer Überdosierung beobachtet. Klinische Anzeichen einer Überdosierung von Marbofloxacin sind akute neurologische Störungen. Diese sollten symptomatisch behandelt werden.

3.4 Wartezeit

Rind:

Anwendungsgebiet	Atemwegsinfektionen		Mastitiden
Dosierung	2 mg/kg/Tag über 3 bis 5 Tage (i.v./i.m./s.c.)	8 mg/kg Einzeldosis (i.m.)	2 mg/kg/Tag über 3 Tage (i.v./i.m./s.c.)
Essbare Gewebe	6 Tage	3 Tage	6 Tage
Milch	36 Stunden	72 Stunden	36 Stunden



Schwein:

Essbare Gewebe: 4 Tage

3.5. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen. Tierarzneimittel dürfen nicht dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

4. Klinische Aspekte

Basierend auf den vorgelegten und bekannten klinischen Daten wurden die klinisch-pharmakologischen Abschnitte der Fach- und Gebrauchsinformation unter Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Anforderungen und der Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien genehmigt.

Da es sich um eine bezugnehmende Zulassung handelt, sind keine weiteren klinischen Studien erforderlich.

4.1 Nebenwirkungen

Die intramuskuläre Injektion kann vorübergehende lokale Reaktionen wie Schmerz und Schwellung sowie entzündliche Läsionen an der Injektionsstelle zur Folge haben, die für mindestens 12 Tage nach der Injektion bestehen bleiben können.

Es wurde jedoch gezeigt, dass die subkutane Injektion bei Rindern lokal besser verträglich ist als die intramuskuläre Injektion. Die subkutane Injektion wird daher bei schweren Rindern empfohlen.

4.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

Marbofloxacin ist ein synthetisches bakterizid wirkendes Antiinfektivum, das zur Gruppe der Fluorchinolone gehört, die durch Hemmung der DNA-Gyrase wirken.

Es hat *in vitro* ein breites Wirkungsspektrum gegen gram-negative Bakterien (z.B. *E. coli*, *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*) sowie gegen Mykoplasmen (*Mycoplasma bovis*).

Bei Streptokokken können Resistenzen auftreten.

Bakterienstämme mit MHK-Werten von $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ werden als empfindlich gegenüber Marbofloxacin, während Bakterienstämme mit MHK-Werten von $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ als resistent gegenüber Marbofloxacin eingestuft werden.

Die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen basiert auf einer chromosomalen Mutation und zeigt sich in drei Veränderungen: einer Abnahme der Permeabilität der Bakterienwand, der Expression von Effluxpumpen oder der Mutation von Enzymen, die für die Molekülbindung verantwortlich sind.



4.3 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung bei Rindern und Schweinen in der empfohlenen Dosis von 2 mg/kg wird Marbofloxacin schnell resorbiert, und schon nach weniger als einer Stunde werden maximale Plasmakonzentrationen von 1,5 g/ml erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%.

Nur ein geringer Anteil von Marbofloxacin bindet an die Plasmaproteine (< 10% bei Schweinen und < 30% bei Rindern), und es wird weitläufig über den ganzen Organismus verteilt. In den meisten Geweben (Leber, Nieren, Haut, Lunge, Harnblase, Gebärmutter) liegen die Konzentrationen höher als die Plasmakonzentrationen.

Nach intramuskulärer Verabreichung bei Milchkühen erreicht Marbofloxacin in der Milch eine maximale Konzentration von 1,02 µg/ml (C_{max} nach der ersten Verabreichung) nach 2,5 Stunden (T_{max} nach der ersten Verabreichung).

Die Elimination von Marbofloxacin erfolgt langsam bei präruminierenden Kälbern (t_{1/2} = 5-9 Stunden) und Schweinen (t_{1/2} = 8-10 Stunden) und schneller bei ruminierenden Rindern (t_{1/2} = 4-7 Stunden). Es wird hauptsächlich in der wirksamen Form über Urin und Faeces ausgeschieden.

Nach einer einmaligen intramuskulären Verabreichung bei Rindern mit einer Tagesdosis von 8 mg/kg erreicht Marbofloxacin eine maximale Konzentration (C_{max}) von 7,3 µg/ml nach 0,78 Stunden (T_{max}). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt etwa 30%. Marbofloxacin wird langsam (t_{1/2} = 15,60 Stunden), hauptsächlich in wirksamer Form, über Urin und Faeces ausgeschieden.

5. Pharmakovigilanz

Der Antragsteller erbrachte den Nachweis, dass ihm eine adäquat qualifizierte für die Pharmakovigilanz verantwortliche Person sowie ein System zur Erfassung und Meldung sowohl von innerhalb als auch außerhalb der Europäischen Gemeinschaft aufgetretenen Nebenwirkungen zur Verfügung steht. Die vom Antragsteller vorgelegte detaillierte Beschreibung seines Pharmakovigilanz-Systems entspricht den Anforderungen des von der Europäischen Kommission erstellten und veröffentlichten Leitfadens über die Erfassung, Überprüfung und Vorlage von Berichten über Nebenwirkungen, einschließlich der technischen Anforderungen an den elektronischen Austausch von Pharmakovigilanzdaten gemäß international vereinbarten Formaten.

6. Overall conclusion, Nutzen-Risiko-Beurteilung und Empfehlung

Die Anwendung der gegenständlichen Tierarzneispezialität bei den beanspruchten Indikationen ist mit einer hohen klinischen Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit verbunden. Die zu erwartende Umweltbelastung ist gering und bei Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen in der Fachinformation besteht keine Gefahr für den Anwender.

Die vorliegenden Gutachten haben eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung für die gegenständliche Tierarzneispezialität ergeben.



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Dem Antrag der Firma Fatro S.p.A. auf Zulassung gemäß § 10 Absatz 1, Ziffer 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idgF) wurde mit Bescheid des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen vom 19.07.2016 stattgegeben.



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Teil IV: Relevante Änderungen nach Zulassung

Alle Änderungen, die Fach- und Gebrauchsinformationen betreffen, werden in den BASG-Verlautbarungen unter <https://verlautbarung.basg.gv.at/> publiziert.

Aktuelle Versionen der Fach- und Gebrauchsinformationen der in Österreich zugelassenen (Tier-) Arzneispezialitäten können unter <https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/> abgerufen werden.