ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

MARBOGEN COMPLEX Ohrentropfen Lösung für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

Wirkstoffe:

Marbofloxacin 2,041 mg
Gentamicinsulfat 2,044 mg
Ketoconazol 4,081 mg
Prednisolon 1,850 mg

Sonstige Bestandteile:

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

3. DARREICHUNGSFORM

Ohrentropfen, Lösung Gelbliche, klare bis fast klare Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hund

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Behandlung akuter Otitis externa bei Hunden, wenn aufgrund mikrobiologischer Untersuchung gleichzeitig eine Infektion mit Staphylococcus pseudintermedius und Pseudomonas aeruginosa und gegenüber Ketoconazol empfindlichen Malassezia pachydermatis vorliegt und auf Basis der Empfindlichkeitstests, aufgrund unterschiedlicher Resistenzmuster, gegen die oben genannten Bakterien die Anwendung von Marbofloxacin und Gentamicin als notwendig erachtet wird.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile. Nicht anwenden bei Hunden, die an einer Perforation des Trommelfells leiden. Siehe auch 4.7.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Eine unnötige Anwendung dieses Tierarzneimittels in Bezug auf einen der Wirkstoffe sollte vermieden werden. Die Behandlung ist nur dann angezeigt, wenn eine Mischinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus pseudintermedius* und *Malassezia pachydermatis* nachgewiesen wurde. Wenn aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften von bakteriellen und Pilzinfektionen einer der Wirkstoffe nicht länger angezeigt ist, muss die Anwendung des Tierarzneimittels abgesetzt und durch eine entsprechend angepasste Behandlung ersetzt werden. Bakterielle und pilzbedingte Otitis sind häufig sekundärer Natur. Es muss die eigentliche Ursache festgestellt und behandelt werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte nur nach vorheriger mikrobiologischer Sicherung der Diagnose und einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien und/oder Pilze erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollte sich die Therapie auf die örtlichen (regionalen) epidemiologischen Daten zur Empfindlichkeit der Zielerreger stützen. Aufgrund des breiten Spektrums antimikrobieller Komponenten muss darauf geachtet werden, dass alle zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden beachtet werden.

Diagnostische Verfahren sollten eine klinische und zytologische Untersuchung sowie eine mikrobiologische Probennahme und Kultur einschließen. Von den daraus kultivierten pathogenen Mikroorganismen sind Resistenzbestimmungen durchzuführen.

Die häufige Anwendung einer Klasse von Antibiotika kann in der Bakterienpopulation zu Resistenzentwicklung führen. Fluorchinolone sollten der Behandlung klinischer Zustände vorbehalten sein, die auf andere Antibiotikaklassen schlecht ansprechen oder bei denen dies zu erwarten ist.

Eine längere und höherdosierte Anwendung topischer Corticosteroidpräparate verursacht lokale und systemische unerwünschte Wirkungen wie Suppression der adrenalen Funktion, Verdünnung der Epidermis und verzögerte Heilung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Menschen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollten undurchlässige Handschuhe getragen werden.

Bei der Anwendung nicht essen, trinken oder rauchen.

Bei Hautkontakt den kontaminierten Bereich mit Wasser und Seife abwaschen.

Während der Anwendung des Tierarzneimittels ist der Kontakt mit den Augen zu vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt, die Augen sofort mit reichlich Wasser spülen.

Konsultieren Sie einen Arzt, wenn nach Exposition Anzeichen von Hautrötung, Exanthem oder Augenreizungen auftreten. Anschwellen von Gesicht, Lippen und Augen oder Atemnot sind ernsthaftere Anzeichen, die sofort ärztlich behandelt werden müssen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Unmittelbar nach der Anwendung können leichte Erytheme auftreten. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist sehr selten (weniger als 1 Tier von 10.000 Tieren, einschließlich Einzelfälle). Nach der empfohlenen Dosierung wurden keine anderen Nebenwirkungen beobachtet. Falls eine Überempfindlichkeit gegenüber einer der Komponenten auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Die Anwendung während Trächtigkeit und Laktation wird nicht empfohlen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Keine Daten verfügbar.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung am Ohr. Nur zur äußerlichen Anwendung.

Die empfohlene Dosierung für Hunde beträgt 5 Tropfen (ca. 0,1 ml) in den äußeren Gehörgang, zweimal täglich für 7 - 14 Tage. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels sind die Haare zu kürzen und Verschmutzungen an der zu behandelnden Stelle zu entfernen. Nach dem Einbringen des

Tierarzneimittels ist der Ohransatz zu massieren und der Hund mindestens 5 Minuten davon abzuhalten, den Kopf zu schütteln.

Infektionen mit Bakterien und Pilzen erfordern möglicherweise unterschiedliche Behandlungsregimes. Nach 7 Behandlungstagen sollte der Tierarzt überprüfen, ob es notwendig ist, die Behandlung um eine weitere Woche zu verlängern oder diese mit einem anderen Tierarzneimittel fortzusetzen, das eine geringere Anzahl an Wirkstoffen enthält.

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

Bei einer 5-mal höheren als der empfohlenen Dosis wurden keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Im Fall einer Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile sollte die Behandlung abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Otologika, Antiinfektiva-Kombination

ATCvet-Code: QS02AA30

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Marbofloxacin ist ein synthetisches Breitspektrumantibiotikum. Es ist als Fluorchinolon der zweiten (ehemals 3.) Generation eingestuft. Es besitzt Aktivität gegenüber einem breiten Spektrum grampositiver und gramnegativer Organismen sowie gegenüber Mykoplasmen. Die bakterizide Wirkung von Marbofloxacin resultiert aus der Störung der Enzyme DNA-Topoisomerase II (DNA-Gyrase) bei Gramnegativen und DNA-Topoisomerase IV bei Grampositiven, welche für die Synthese und Aufrechterhaltung bakterieller DNA benötigt werden. Diese Störung unterbricht die Replikation der Bakterienzelle, was zu einem raschen Zelltod führt. Geschwindigkeit und Ausmaß der Abtötung sind direkt proportional zur Arzneimittelkonzentration, die einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt (PAE) besitzt.

Gentamicin gehört zu den Aminoglykosiden und ist ein Gemisch antibiotischer Substanzen, die von *Micromonospora purpurea* gebildet werden. Es beeinträchtigt die Integrität der Plasmamembran und den RNA-Stoffwechsel, doch ist seine wichtigste Wirkung die Hemmung der Proteinsynthese auf Höhe der 30-S ribosomalen Untereinheit. Die Wirkweise ist zeitabhängig bakterizid. Gentamicin ist häufig sehr wirkungsvoll gegen eine Vielzahl aerober Bakterien, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus* spp.

Die Kombination von Marbofloxacin und Gentamicin ist *in vitro* gegenüber einer Vielzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien, die von Haustieren isoliert werden, wirksam, einschließlich der folgenden, von Hunden mit Otitis externa isolierten Keime: *Staphylococcus* spp. (inkl. *S. pseudintermedius*) und *Pseudomonas aeruginosa*.

Resistenz gegenüber Fluorchinolone entwickelt sich durch Chromosomenmutationen. Es wird angenommen, dass das Hauptziel der Fluorchinolone in *S. aureus* die DNA-Topoisomerase IV, codiert durch das gyrA-Gen, ist und der erste Schritt zur Resistenz mit der Mutation dieser Gene assoziiert wird. Eine Effluxpumpe (norA bei Norfloxacin-Resistenz) wird auch für die Staphylokokken-Resistenz verantwortlich gemacht. Unlängst wurde ein plasmidvermittelter Resistenzmechanismus (*qnr*-gene) beschrieben. Die Resistenzmechanismen in *S. pseudintermedius* sind noch nicht bekannt, doch weisen einige wenige Daten darauf hin, dass sie sicherlich denen für *S. aureus* beschriebenen ähnlich sind. Die klinisch wichtigste Resistenz gegen Aminoglykoside wird durch plasmidvermittelte Enzyme verursacht, die weitgehend als Phosphotransferasen, Acetyltransferasen und Adenyltransferasen klassifiziert werden. Mehrere andere Resistenzmechanismen wurden erkannt:

- 1) Erhöhung der Konzentration zweiwertiger Kationen im Medium (besonders Ca⁺⁺ und Mg⁺⁺) erhöht die Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2) Mutanten von *Pseudomonas aeruginosa* erzeugen einen Überschuss an Protein der äußeren Zellmembran, H1 genannt, der eine relative Resistenz gegenüber Gentamicin verleiht.

Ketoconazol ist ein Imidazol-Antimykotikum mit einem breiten Wirkspektrum. Es hemmt die Ergosterolbiosynthese der empfindlichen Pilzspezies. Niedrigere Konzentrationen von Ketoconazol sind fungistatisch, höhere Konzentrationen sind fungizid. Ketoconazol zeigt ein breites Spektrum an antimykotischer Aktivität *in vitro*, darunter auch gegen *Malassezia pachydermatis*, die häufig bei Hunden mit Otitis externa isoliert wird.

Prednisolon ist ein synthetisches Corticosteroid. Es hemmt aufgrund der Inhibition des Enzyms Phospholipase-A2 die Synthese von Eikosanoidmolekülen während der Entzündungsprozesse. Es weist ausgeprägte lokale und systemische entzündungshemmende Eigenschaften auf. Corticosteroide helfen die Reizung und das Risiko einer Selbstverletzung zu reduzieren, die aufgrund der akuten entzündlichen Natur der Läsion bestehen.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Bei Applikation des Tierarzneimittels in der empfohlenen Dosis über 14 Tage in den äußeren Gehörgang traten die Wirkstoffe in Plasmaproben nur in sehr geringen Konzentrationen auf. Die Konzentrationen blieben während der gesamten Studie sehr niedrig. Die höchsten Plasmaspiegel von Marbofloxacin, Gentamicin, Ketoconazol und Prednisolon betrugen 2,7 ng/ml, 4,8 ng/ml, 1,6 ng/ml bzw. 3,0 ng/ml an den Tagen 14, 10, 3 bzw. 14. Nach dem Ende der Behandlung nahmen die obigen maximalen Spiegel rasch ab.

Gemäß Literaturdaten scheinen Marbofloxacin, Gentamicin und Ketoconazol nach topischer Applikation auf die Haut systemisch nicht merklich resorbiert zu werden. Die perkutane Resorption von Prednisolon ist langsam, doch fast vollständig. Alle oben genannten Wirkstoffe werden innerhalb weniger Tage (1-3) aus dem Körper eliminiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid Polysorbat 80 Propylenglykol Ethanol (96 %) Wasser für Injektionszwecke

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Die bakterizide Aktivität der Fluorchinolone und Aminoglykoside ist in Anwesenheit ansäuernder Reinigungsprodukte vermindert. Daher sollten ansäuernde Reinigungsprodukte vermieden werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen / Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Unter 25 °C lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Weiße 10-ml-LDPE-Flasche mit weißer LDPE-Tropfpipette und mit einer weißen HDPE-Kappe verschlossen.

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

ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft., H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42., Ungarn.

Tel.: +36-22-516-416 Fax: +36-22-516-419

E-Mail: alpha-vet@alpha-vet.hu

8. **ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 837074

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 25.07.2016

Datum der letzten Verlängerung: 25.05.2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.