

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ubrolexin ενδομαστικό εναιώρημα για γαλακτοπαραγωγές αγελάδες κατά τη διάρκεια της γαλακτικής περιόδου.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 10 g (12 ml) ενδομαστικής σύριγγας περιέχουν:

Δραστικά συστατικά:

Cefalexin (ως monohydrate): 200 mg

Kanamycin (ως monosulphate): 100.000 I.U.

Βλ. πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενδομαστικό εναιώρημα.
Υπόλευκη ελαιώδης πάστα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Βοοειδή (γαλακτοπαραγωγές αγελάδες κατά τη διάρκεια της γαλακτικής περιόδου).

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας σε γαλακτοπαραγωγές αγελάδες κατά τη διάρκεια της γαλακτικής περιόδου, οφειλόμενη σε βακτήρια ευαίσθητα στο συνδυασμό κεφαλεξίνης και καναμυκίνης, όπως *Staphylococcus aureus* (βλέπε κεφάλαιο 5.1), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* και *Escherichia coli*.

4.3 Αντενδείξεις

Να μη χρησιμοποιείται σε γαλακτοπαραγωγές αγελάδες με γνωστή υπερευαισθησία στην κεφαλεξίνη και/ή στην καναμυκίνη.

Να μη χρησιμοποιείται σε αγελάδες στην διάρκεια της ξηράς περιόδου.

Να μη χρησιμοποιείται όπου είναι γνωστό ότι υπάρχει ανθεκτικότητα στην κεφαλεξίνη και/ή στην καναμυκίνη..

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Καμία

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Συστάσεις για την ορθή χρήση

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία της κλινικής μαστίτιδας.

Η χρήση του προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε δοκιμή ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώθηκαν από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικά (κατά περιοχή και επίπεδο εκτροφής) επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την ευαισθησία των στοχευόμενων βακτηρίων, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τις επίσημες εθνικές αντιμικροβιακές στρατηγικές.

Η μη κατάλληλη χρήση του προϊόντος, μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης βακτηρίων ανθεκτικών στην κεφαλεξίνη και στην καναμυκίνη και πιθανώς να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλες κεφαλοσπορίνες ή αμινογλυκοσίδες, λόγω ενδεχόμενης διασταυρούμενης ανθεκτικότητας.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες μπορούν να προκαλέσουν υπερευαισθησία (αλλεργία) μετά από έγχυση, εισπνοή, κατάποση ή επαφή με το δέρμα. Η υπερευαισθησία στις πενικιλίνες, μπορεί να οδηγήσει σε διασταυρούμενη ευαισθησία με τις κεφαλοσπορίνες και αντίστροφα. Οι αλλεργικές αντιδράσεις σε αυτές τις ουσίες, μπορούν περιστασιακά να είναι σοβαρές.

Να μη χειρίζεστε αυτό το προϊόν, εάν γνωρίζετε ότι έχετε ευαισθησία ή όταν σας έχει δοθεί συμβουλή να μην έρχεστε σε επαφή με τα τέτοια σκευάσματα.

Να λαμβάνετε όλες τις συνιστώμενες προφυλάξεις. Χειριστείτε αυτό το προϊόν με μεγάλη προσοχή για να αποφύγετε την εξ' ατυχήματος επαφή με το δέρμα. Συνιστάται να φοράτε γάντια όταν χειρίζεστε ή χορηγείτε το προϊόν. Πλύνετε τα σημεία του δέρματος που ήρθαν σε επαφή, μετά από τη χρήση.

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα μετά από έκθεση, όπως δερματικό εξάνθημα, θα πρέπει να αναζητήσετε ιατρική συμβουλή και να επιδείξετε στον ιατρό αυτή την προειδοποίηση. Η εξοίδηση του προσώπου των χειλέων και των οφθαλμών ή δυσχέρεια στην αναπνοή, είναι περισσότερο σοβαρά συμπτώματα και απαιτούν επείγουσα ιατρική παρακολούθηση.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Καμία γνωστή

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Κύηση

Οι μελέτες σε πειραματόζωα, δεν έχουν αποδείξει κάποιο τερατογενετικό αποτέλεσμα.

Κλινικές μελέτες σε γαλακτοπαραγωγές αγελάδες, δεν έχουν αποδείξει την ύπαρξη τερατογενετικής, εμβρυοτοξικής ή μητροτοξικής δράσης. Το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κυοφορούσες αγελάδες.

Γαλουχία

Το προϊόν προορίζεται για χρήση κατά τη γαλουχία.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικά, ο συνδυασμός με βακτηριοστατικά αντιμικροβιακά πρέπει να αποφεύγεται.

Σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην κεφαλεξίνη, είναι πιθανό να παρατηρηθεί διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες κεφαλοσπορίνες. Σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην καναμυκίνη, η διασταυρούμενη ανθεκτικότητα επισυμβαίνει μεταξύ της καναμυκίνης, της νεομυκίνης και της παραμομυκίνης. Είναι μόνο γνωστή η μονόπλευρη ανθεκτικότητα με τη στρεπτομυκίνη.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για ενδομαστική χρήση.

Χορηγείστε θεραπεία στο(α) προσβεβλημένο(α) τεταρτημόριο(α) δυο φορές, αφήνοντας μεσοδιάστημα 24 ωρών μεταξύ των αγωγών. Χρησιμοποιείτε τα περιεχόμενα της μιας σύριγγας (που περιέχει 200 mg κεφαλεξίνης (ως monohydrate) και 100.000 Ι.Υ. καναμυκίνης (ως monosulphate) ανά τεταρτημόριο και ανά αγωγή. Κάθε σύριγγα είναι για μια μόνο χρήση.

Πριν από την έγχυση, ο μαστός θα πρέπει να αρμέγεται πλήρως, η θηλή θα πρέπει να καθαρίζεται σχολαστικά και να γίνεται αντισηψία και θα πρέπει να αποφεύγεται η επιμόλυνση του ακροφυσίου της σύριγγας.

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητο

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες.

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 10 ημέρες

Γάλα: 5 ημέρες

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Άλλα β-λακταμικά αντιβακτηριακά (κεφαλεξίνη), συνδυασμός με άλλα αντιβακτηριακά.

Κωδικός ATCvet : QJ51RD01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το προϊόν αυτό, είναι ένας συνδυασμός που αποτελείται από κεφαλεξίνη και καναμυκίνη σε αναλογία 1,5 : 1.

Η κεφαλεξίνη, αποτελεί κεφαλοσπορίνη πρώτης γενεάς και ανήκει στην τάξη των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Ασκεί μια κυρίως χρονο-εξαρτώμενη αντιβακτηριακή δράση κατά των Gram-θετικών παθογόνων, αναστέλλοντας τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος.

Η καναμυκίνη, ανήκει στην ομάδα των αμινογλυκοσιδών και ασκεί βακτηριοκτόνο δράση κατά των Gram-αρνητικών παθογόνων και κατά του *Staphylococcus aureus*. Η καναμυκίνη ασκεί μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αντιβακτηριακή δράση, μέσω της αναστολής της σύνθεσης των πρωτεϊνών στα βακτηριακά κύτταρα και της μείωσης της πιστότητας μετάφρασης σε επίπεδο ριβοσωμάτων.

Ο συνδυασμός της κεφαλεξίνης και της καναμυκίνης, απέδειξε ένα βακτηριοκτόνο τρόπο δράσης κατά των *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* και *Escherichia coli*. Η δράση του συνδυασμού της κεφαλεξίνης και της καναμυκίνης, είναι κυρίως χρονο-εξαρτώμενη.

Τα δεδομένα από την Ελάχιστη Συγκέντρωση Αναστολής (MIC), την ανάλυση checkerboard, την κινητική θανάτωσης και τη μετα-αντιβιοτική δράση, παρουσιάζουν ένα πλεονέκτημα του συνδυασμού με διεύρυνση του φάσματος δράσης και αποδεικνύουν συνεργική βακτηριοκτόνο δράση: η αποτελεσματικότητα της κεφαλεξίνης ενισχύεται από την καναμυκίνη και αντίστροφα.

Ακόμη, ο συνδυασμός παράγει μια μεγαλύτερη καταστολή της βακτηριακής ανάπτυξης (μετα-αντιβιοτική δράση) κατά των στοχευόμενων παθογόνων της μαστίτιδας, συγκριτικά με το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Ο *Staphylococcus aureus* έχει τη δυνατότητα να αποφεύγει τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος και να προκαλεί εν τω βάθει λοίμωξη στο μαστικό αδέν. Συνεπώς, όπως συμβαίνει και για άλλα ενδομαστικά προϊόντα, ο ρυθμός βακτηριολογικής κάθαρσης αναμένεται στην πράξη να είναι χαμηλός. Σε μελέτες *in vitro*, αποδείχτηκε ότι τα στελέχη του *S. aureus* (2002-2004 και 2009-2011), είναι ευαίσθητα στο συνδυασμό των δραστικών συστατικών.

Μελέτες *in vitro*, αποδεικνύουν ότι στελέχη του *S. agalactiae* (που συλλέχθηκαν το 2004) και των σταφυλόκοκκων που είναι αρνητικοί στην πηκτάση-(που συλλέχθηκαν το 2004 και 2009-2011) είναι ευαίσθητα στο συνδυασμό των δραστικών συστατικών.

Είναι γνωστοί τρεις μηχανισμοί ανθεκτικότητας στην κεφαλοσπορίνη: περιορισμένη διαπερατότητα του κυτταρικού τοιχώματος, ενζυμική αδρανοποίηση και απουσία των ειδικών υποδοχέων προσκόλλησης της πενικιλίνης.

Η εξωγενής παραγωγή της β-λακταμάσης είναι ο κυριότερος μηχανισμός αδρανοποίησης των κεφαλοσπορινών για το *Staphylococcus aureus* και άλλα Gram-θετικά βακτήρια. Τα γονίδια για τις β-λακταμάσες, ανευρίσκονται τόσο στα χρωμοσώματα όσο και στα πλασμίδια και μπορούν να μετακινηθούν από τα τρανσποζόνια. Τα Gram-αρνητικά βακτήρια, εκφράζουν χαμηλά επίπεδα των ειδικών ανά είδος β-λακταμασών μέσα στον περιπλασματικό χώρο, το οποίο συμβάλλει στην ανθεκτικότητα κατά των ευαίσθητων στην υδρόλυση κεφαλοσπορινών.

Η ανθεκτικότητα κατά της καναμυκίνης, μπορεί να είναι είτε χρωμοσωμική, είτε προερχόμενη από τα πλασμίδια. Η κλινική ανθεκτικότητα στις αμινογλυκοσίδες, προκαλείται κυρίως από τα ειδικά πλασμιδικά ένζυμα, τα οποία ανευρίσκονται στον περιπλασματικό χώρο των βακτηρίων. Το ένζυμο, προσκολλάται στην αμινογλυκοσίδα και αποτρέπει την προσκόλλησή της στο ριβόσωμα και συνεπώς, η αμινογλυκοσίδα δεν μπορεί πλέον να αναστείλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών.

Η εμφάνιση της συν-ανθεκτικότητας, που προκαλείται από ειδικά ενζυμικά συστήματα, τα οποία κωδικοποιούνται για την ανθεκτικότητα, είναι ιδιαίτερα εξειδικευμένη ανά οικογένεια για τα β-λακταμικά αντιβιοτικά και τις αμινογλυκοσίδες. Υπάρχουν περιπτώσεις πολλαπλής ανθεκτικότητας και αυτό οφείλεται κυρίως στον τρόπο με τον οποίο ένα γονίδιο ανθεκτικότητας μεταφέρεται είτε από τα τρανσποζόνια, είτε από τα ιντεγκρόνια στα πλασμίδια, τα οποία στη συνέχεια κωδικοποιούν για την ανθεκτικότητα κατά των β-λακταμικών αντιβιοτικών και των αμινογλυκοσιδών.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Μετά από ενδομαστική έγχυση για δυο συνεχόμενες ημέρες σε μεσοδιάστημα 24 ωρών, η απορρόφηση και η κατανομή των δυο δραστικών συστατικών στην κυκλοφορία του αίματος, ήταν ταχεία αλλά σε μικρό βαθμό. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της καναμυκίνης ανέρχονται στη C_{max} των 0,504 και 1,024 $\mu\text{g/ml}$ μετά από την πρώτη και τη δεύτερη δόση αντίστοιχα σε T_{max} των έξι και τεσσάρων ωρών αντίστοιχα. Τα επίπεδα της κεφαλεξίνης στο πλάσμα ανέρχονται σε 0,85 και 0,89 $\mu\text{g/ml}$, δυο ώρες μετά τη χορήγηση.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για το μεταβολισμό, καταδεικνύουν ότι και οι δυο μητρικές ουσίες, η κεφαλεξίνη και η καναμυκίνη, είναι τα κυριότερα συστατικά με αντιμικροβιακή δράση.

Μετά από ενδομαστική χορήγηση του προϊόντος, η κεφαλεξίνη και η καναμυκίνη , απεκκρίνονται κυρίως από το γάλα κατά την άμελη. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της καναμυκίνης Α στο γάλα, ανιχνεύθηκαν 12 ώρες μετά την πρώτη δόση, με συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 6360 και 34500 µg/kg. Οι συγκεντρώσεις της καναμυκίνης Α, ανήλθαν ξανά στο μέγιστο μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης, με ανιχνευθέντα κατάλοιπα μεταξύ των 3790 και 22800 µg/kg. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της κεφαλεξίνης στο γάλα, ανιχνεύθηκαν σε 36 ώρες, με συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 510 µg/kg και 4601 µg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Paraffin, yellow soft

Paraffin, liquid

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν είναι γνωστή καμία.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό προϊόν

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Χάρτινος περιέκτης με 10 ή 20 ενδομαστικές σύριγγες μίας χρήσης και 10 ή 20 μαντηλάκια αντισηψίας των θηλών (που περιέχουν isopropanol 70%). Κάθε σύριγγα των 10 g, περιέχει 12 ml ενδομαστικού εναιωρήματος και αποτελείται από ένα κύλινδρο με έμβολο και ένα σφραγισμένο αποστειρωμένο ακροφύσιο, όλα κατασκευασμένα από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμμάτα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Binger str. 173,

D-55216 Ingelheim/Rhein

GERMANIA

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EL: 67192/17-10-2008

CY: CY00177V/03-11-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛ: 17-10-2008

ΣΥ: 03-11-2008---22/10/2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

22/10/2012

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

Δεν ισχύει