

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gentamicin BREMER 5% ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικό συστατικό:

Κάθε 1 mL διαλύματος περιέχει 85 mg θευική γενταμικίνη ισοδύναμη με 50 mg γενταμικίνης.

Έκδοχα:

Βλ. τον πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Ίπποι (αποκλειστικά ζώα που δεν προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση), μόσχοι, χοιρίδια, σκύλοι, γάτες.

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Ίπποι	Για τη θεραπεία λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ίππους, οι οποίες προκαλούνται από αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια ευαίσθητα στη γενταμικίνη.
Μόσχοι	Βακτηριακές λοιμώξεις του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος (εντερίτιδα από <i>E. coli</i> ή <i>Salmonella</i>), σηψαιμία, αρθρίτιδα, ωτίτιδα.
Χοιρίδια	Βακτηριακές λοιμώξεις του αναπνευστικού, ενζωοτική πνευμονία, λοιμώξεις από <i>E. coli</i> , σηψαιμία (σαλμονέλλωση, λιστερίωση), αρθρίτιδα, ωτίτιδα.
Σκύλοι-Γάτες	Λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιητικού, του γεννητικού και γαστρεντερικού συστήματος (εντερίτιδα από <i>E. coli</i> ή <i>Salmonella</i>), σηψαιμία, ωτίτιδα, αμυγδαλίτιδα των σκύλων.

4.3 Αντενδείξεις

Να μην χορηγείται σε έγκυα ζώα, διότι η δραστική ουσία διέρχεται τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και ωτοτοξικά φαινόμενα στα έμβρυα.

Να μην χορηγείται σε ζώα με βάρος μικρότερο από 2 kg.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση γνωστής νεφρικής δυσλειτουργίας.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση γνωστής υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μην χορηγείται σε δοσολογικό σχήμα μεγαλύτερο από το προτεινόμενο.

Να μην χορηγείται σε ζώα με διαταραχή των οργάνων ισορροπίας και της ακοής.

Αντενδείκνυται η χορήγηση σε γαλαктоπαράγωγα ζώα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Οι γάτες είναι πολύ ευαίσθητες στις αμινογλυκοσίδες και μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχή της ισορροπίας και συμπτώματα αιθουσαίου συνδρόμου.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ίπποι:

Είναι ευρέως γνωστό ότι η γενταμικίνη προκαλεί νεφροτοξικότητα, ακόμα και με τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων. Επίσης, υπάρχουν περιστασιακές αναφορές ωτοτοξικότητας μετά από χορήγηση γενταμικίνης. Κανένα περιθώριο ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί για το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα. Για τον λόγο αυτό, να θεωρείται ότι η γενταμικίνη έχει στενό περιθώριο ασφάλειας και συνεπώς, το προϊόν να χρησιμοποιείται αποκλειστικά σύμφωνα με την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο για κάθε μεμονωμένο ίππο, λαμβάνοντας υπόψη τις εναλλακτικές διαθέσιμες θεραπευτικές αγωγές.

Για τον περιορισμό του κινδύνου νεφροτοξικότητας, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση των ζώων που υποβάλλονται σε θεραπεία και, εφόσον απαιτείται, να ξεκινά αγωγή με χορήγηση υγρών.

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ίππων που υποβάλλονται σε θεραπεία με γενταμικίνη. Σε αυτήν πρέπει να περιλαμβάνεται η αξιολόγηση των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας, με εξέταση αίματος (π.χ. κρεατινίνη, ουρία) και ούρου (π.χ. αναλογία γ- γλουταμυλοτρανσφεράσης/κρεατινίνης). Επίσης, συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της γενταμικίνης στο αίμα, λόγω αποκλίσεων μεταξύ των ζώων στις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις της γενταμικίνης στο πλάσμα. Σε περιπτώσεις, στις οποίες γίνεται αυτό, οι μέγιστες τιμές των συγκεντρώσεων της γενταμικίνης στο πλάσμα πρέπει να κυμαίνονται από 16 έως 20 µg/mL.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση της γενταμικίνης με άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα προϊόντα που περιέχουν ΜΣΑΦ, φουροσεμίδα ή άλλες αμινογλυκοσίδες).

Η ασφάλεια της γενταμικίνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε πουλάρια και η διαθέσιμη γνώση σχετικά με δυνητικές επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες της γενταμικίνης σε πουλάρια, ιδίως των νεογνών, είναι ελλιπής. Σύμφωνα με την υπάρχουσα γνώση, τα πουλάρια, ιδίως τα νεογνή, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για νεφροτοξικότητα από τη χορήγηση γενταμικίνης, σε σύγκριση με τους ενήλικους ίππους, καθώς οι νεφροί των νεογνών πουλαριών διαφέρουν από αυτούς των ενήλικων ίππων σε ό,τι αφορά στον ρυθμό κάθαρσης της γενταμικίνης, ο οποίος είναι πιο αργός στα πουλάρια. Για τον λόγο αυτό, δεν έχει τεκμηριωθεί περιθώριο ασφαλείας του προϊόντος σε πουλάρια και συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του.

Στις περιπτώσεις που είναι εφικτό, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται κατόπιν δοκιμών ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από τα ζώα. Η γενταμικίνη είναι ένας στενού εύρους αντιμικροβιακός παράγοντας με βακτηριοστατική δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, χωρίς δράση έναντι αναερόβιων βακτηρίων και μυκοπλάσμάτων. Η γενταμικίνη δεν διεισδύει στα κύτταρα ή σε αποστήματα. Η παρουσία φλεγμονωδών νεκρωμένων ιστών, το χαμηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο περιβάλλον και το χαμηλό pH είναι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση της γενταμικίνης.

Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Η χρήση του προϊόντος κατά τρόπο διαφορετικό από αυτόν που ορίζεται στις εγκεκριμένες οδηγίες χρήσης αυξάνει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας και ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης βακτηρίων με αντοχή στη γενταμικίνη.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά τη χρήση της γενταμικίνης σε ηλικιωμένους ίππους ή σε ίππους με πυρετό, ενδοτοξαιμία, σήψη ή/και αφυδάτωση.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, της ακοής, καθώς και αστάθεια μπορούν να παρατηρηθούν σε περιπτώσεις χορήγησης για μεγαλύτερο από το συνιστώμενο χρονικό διάστημα. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, νευρομυϊκός αποκλεισμός, ναυτία, αύξηση των τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης. Η νεφρική βλάβη μπορεί να γίνει αντιληπτή με πρωτεϊνουρία.

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης.

Κύηση και γαλουχία:

Η γενταμικίνη διέρχεται τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και φαινόμενα ωτοξικότητας στα έμβρυα.

Γι' αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε σοβαρές λοιμώξεις και αφού τα οφέλη της θεραπείας αντισταθμίζουν τους σοβαρούς κινδύνους της χρήσης της.

Η ασφάλεια σε ίππους κατά την περίοδο της κυοφορίας είναι άγνωστη. Ωστόσο, μελέτες σε εργαστηριακά ζώα έδειξαν εμβρυϊκή νεφροτοξικότητα. Να χρησιμοποιείται μόνον σύμφωνα με την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Η γενταμικίνη αποβάλλεται στο γάλα.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση γενταμικίνης με κεφαλοσπορίνες (π.χ. κεφαλοριδίνη) αυξάνει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας.

Ταυτόχρονη χρήση με διουρητικά που δρουν στη νεφρική αγκύλη (φουροσεμίδη, εθακρινικό οξύ) ή με ωσμωτικά διουρητικά (μαννιτόλη, ουρία) μπορεί να αυξήσουν τη νεφροτοξικότητα ή την ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών. Η χρήση γενταμικίνης με γενικά αναισθητικά ή παράγοντες που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό, μπορεί να ισχυροποιήσει το αποτέλεσμα αυτών.

Έχει παρατηρηθεί συνεργική δράση της γενταμικίνης με β-λακτάμες εναντίον των: *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterococcus*.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ίπποι: Για ενδοφλέβια χρήση.

Δόση 6,6 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη καθημερινά επί 3–5 διαδοχικές ημέρες.

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία, το σωματικό βάρος πρέπει να υπολογίζεται με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια, ώστε να αποφευχθεί η υποδοσολογία ή η υπερδοσολογία. Το δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Η χρήση της γενταμικίνης σε πουλάρια και νεογένητα ζώα δεν συνιστάται.

Μόσχοι: 2 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 8 ώρες, ενδομυϊκώς (δηλ. 1 mL Gentamicin 5%/25 kg Σ.Β./8 ώρες).

Χοιρίδια: 2 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες, ενδομυϊκώς (δηλ. 1 mL Gentamicin 5%/25 kg Σ.Β./12 ώρες).

Σκύλοι-Γάτες: 4-5 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες, την πρώτη μέρα και κάθε 24 ώρες στη συνέχεια, ενδομυϊκώς ή υποδορίως (δηλ. 1 mL Gentamicin 5%/10 kg Σ.Β./12 ή 24 ώρες).

Σε νεογένητα, κατά την διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων της ζωής τους, πρέπει να χορηγείται το ήμισυ (1/2) της παραπάνω δοσολογίας.

Αν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην θεραπεία εντός 7 ημερών, πρέπει να αναθεωρείται η διάγνωση.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

Να μην χορηγείται ενδοφλεβίως (εκτός των ίππων) ή ενδοπεριτοναϊκώς.

Να μην χορηγείται μαζί με διουρητικά ή νεφροτοξικά φάρμακα, καθώς και με φάρμακα που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό.

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

Πρέπει να τηρούνται αυστηρώς οι συνιστώμενες δόσεις.

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, αναφέρονται τρεις θεραπευτικές προσεγγίσεις που μπορούν να γίνουν: α) αιμοδιάλυση β) περιτοναϊκή διάλυση και (γ) συνδυασμός με άλλα φάρμακα που αδρανοποιούν την γενταμικίνη *in vitro* (π.χ. carbenicillin ή ticarcillin).

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, δεν πρέπει να εφαρμόζεται επανάληψη της χορήγησης κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής που τηρείται ως συνέπεια προηγούμενης χορήγησης.

Ίπποι: Να μην χορηγείται σε ίππους που προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση.

Μόσχες: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 228 ημέρες.

Χοιρίδια: 146 ημέρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, γενταμικίνη.

Κωδικός ATCvet : QJ01GB03

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η γενταμικίνη έχει βακτηριοστατική δράση συνδεδεμένη μη αναστρέψιμα στις υπομονάδες 30S του ριβοσώματος. Χαρακτηρίζεται ως στενού φάσματος αντιμικροβιακό με βακτηριοστατική δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (π.χ. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*), ενώ δεν επιδρά στα αναερόβια βακτήρια και στα μυκοπλάσματα. Ανήκει στα δοσο-εξαρτώμενα αντιμικροβιακά. Η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από το κατά πόσο η μέγιστη συγκέντρωσή της (C_{max}) στο αίμα ή στην εστία της λοίμωξης είναι μεγαλύτερη από την MIC του συγκεκριμένου κατά Gram υπεύθυνου μικροοργανισμού. Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται όταν η αναλογία C_{max}/MIC είναι 8-10/1. Η παρουσία φλεγμονωδών νεκρωμένων ιστών, το χαμηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο περιβάλλον και το χαμηλό pH είναι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση της.

Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί με τους οποίους διάφορα στελέχη των βακτηρίων αναπτύσσουν αντοχή στη γενταμικίνη, και γενικότερα στις αμινογλυκοσίδες. Ο κυριότερος από αυτούς είναι η αδρανοποίηση των αμινογλυκοσιδών από βακτηριακά ένζυμα. Έχουν προσδιορισθεί περισσότερα από 50 διαφορετικά ένζυμα (ακετυλοτρανσφεράσες, αδενυλοτρανσφεράσες, φωσφοτρανσφεράσες), τα οποία παράγονται από τα μικρόβια και στη συνέχεια αδρανοποιούν το μόριο των αμινογλυκοσιδών με ακετυλίωση, αδενυλίωση ή φωσφορυλίωση. Τα γονίδια κωδικοποίησης των τροποποιητικών ενζύμων των αμινογλυκοσιδών εντοπίζονται συνήθως σε πλασμίδια. Ένας άλλος μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής από τα μικρόβια έναντι των αμινογλυκοσιδών είναι η τροποποίηση της δομής των υποδοχέων της 30S υποομάδας των ριβοσωμάτων.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Η γενταμικίνη απορροφάται πλήρως και με γρήγορο ρυθμό από το σημείο της ένεσης. Επειδή λόγω του έντονου πολικού χαρακτήρα της έχει μικρή ικανότητα διείσδυσης στα κύτταρα και μικρή ικανότητα να διέρχεται από τους φραγμούς (π.χ. εγκεφαλονωτιαίο υγρό, υδατοειδές υγρό) κατανέμεται πρωτίστως στο εξωκυττάριο υγρό. Οι ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις της είναι πολύ μικρές, με αποτέλεσμα να μην παρουσιάζει καμία δράση έναντι των

ενδοκυτταρικών βακτηρίων. Σε ορισμένους ιστούς (ήπαρ, νεφροί), παρατηρούνται μεγάλες συγκεντρώσεις του φαρμάκου, με αποτέλεσμα να παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα και να παρουσιάζει μεγάλους χρόνους αναμονής. Το μεγαλύτερο ποσοστό του φαρμάκου (85-95%) απομακρύνεται σε αυτούσια μορφή δια μέσου των νεφρών με πειραματική διήθηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Methyl parahydroxybenzoate, Propyl parahydroxybenzoate, Sodium metabisulfite, Water for injection

6.2 Κύριες ασυμβατότητες

Να μην χορηγείται στην ίδια σύριγγα μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Έχει αποδειχθεί αδρανοποίηση της γενταμικίνης από β-λακτάμες σε *in vitro* συνθήκες. Γι' αυτό όταν απαιτείται η θεραπευτική χορήγηση του συγκεκριμένου συνδυασμού, οι χορηγήσεις πρέπει να γίνονται σε διαφορετικά χρονικά σημεία και σε διαφορετικά σημεία του σώματος των ζώων.

6.3 Διάρκεια ζωής

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

Διατηρείται σταθερό για 2 έτη από την ημερομηνία παραγωγής.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας:

Ο χρόνος ζωής μετά το πρώτο τρύπημα του φιαλιδίου είναι τουλάχιστον 28 ημέρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου, προστατευμένο από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Γυάλινα σκουρόχρωμα φιαλίδια, υδρολυτικής τάξεως II, των 50 mL ή 100 mL με πώμα από καουτσούκ και αλουμινένιο επίπωμα.

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

A. Νικολακόπουλος Α.Ε.

Λεωφ. Γαλατσίου 115,

Γαλάτσι 111 46 Αθήνα

Τηλ: 210-29.23.451, Fax: 210-29.22.581

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία 1^{ης} έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 1991

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ