

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OCTORET 20 mg / mL Διάλυμα για ένεση/έγχυση

OCTORET 40 mg / mL Διάλυμα για ένεση/έγχυση

OCTORET 80 mg / mL Διάλυμα για ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 20 mg γενταμικίνης (ως θειϊκή γενταμικίνη)

Κάθε φύσιγγα 2 mL διαλύματος περιέχει 40 mg γενταμικίνης.

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 40 mg γενταμικίνης (ως θειϊκή γενταμικίνη)

Κάθε φύσιγγα 2 mL διαλύματος περιέχει 80 mg γενταμικίνης.

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 80 mg γενταμικίνης (ως θειϊκή γενταμικίνη)

Κάθε φύσιγγα 2 mL διαλύματος περιέχει 160 mg γενταμικίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 1.60 mg μεταδιθειώδους νατρίου

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα

pH: 3,00 – 5,50

Οσμωτικότητα: 80 – 90 mOsm/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η γενταμικίνη είναι ένα αντιβιοτικό της κατηγορίας των αμινογλυκοσίδων με ευρέος φάσματος βακτηριοκτόνο δράση.

Η γενταμικίνη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων που οφείλονται σε παθογόνους μικροοργανισμούς, ευαίσθητους στην γενταμικίνη.

Υπό αυτές τις συνθήκες, η γενταμικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε:

- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- μηνιγγίτιδα που οφείλεται σε Gram-αρνητικά παθογόνα
- οστεομυελίτιδα και βακτηριακή αρθρίτιδα
- διαχείριση ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό που μπορεί να οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη
- νοσοκομειακή πνευμονία – πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα
- λιστερίωση
- σοβαρές νεογνικές λοιμώξεις
- ασθενείς με βακτηριαιμία η οποία εμφανίζεται σε συνδυασμό με ή υπάρχει υποψία ότι

σχετίζεται με οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω.

Σημείωση:

Η συνδυαστική θεραπεία ενδείκνυται κυρίως μαζί με κάποιο β-λακταμικό αντιβιοτικό ή με ένα αντιβιοτικό που είναι αποτελεσματικό κατά των αναερόβιων βακτηρίων σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις από άγνωστο παθογόνο, σε μικτές αναερόβιες / αερόβιες λοιμώξεις, σε βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, σε γενικευμένες λοιμώξεις από *ψευδομονάδα*, και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό όταν υπάρχει η υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή φλεγμονή.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση εξαρτάται από τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας, τη κατάσταση, τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς και τον τύπο της λοίμωξης. Διατίθενται αρκετές περιεκτικότητες γενταμικίνης, μερικές από τις οποίες είναι πιο κατάλληλες για χορήγηση υψηλών δόσεων ενδοφλεβίως. Η δόση εκφράζεται σε σχέση με το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση, σε έφηβους και ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται ως εφάπαξ δόση, αλλιώς αυτή πρέπει να χωρίζεται σε δυο ξεχωριστές δόσεις.

Μία συχνότητα μεγαλύτερη από δύο φορές ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ορισμένα παθογόνα ή για συγκεκριμένα σημεία μόλυνσης, όπως συνιστάται από τις εθνικές και τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η δοσολογία μία φορά ημερησίως δεν συνιστάται σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας, εξαρτάται από τα υπεύθυνα παθογόνα. Θα πρέπει να ακολουθούνται εθνικές και τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη θεραπεία με γενταμικίνη και παρακολουθούνται τα επίπεδα της γενταμικίνης στον ορό στην περίπτωση της ενδοκαρδίτιδας.

Οι υπολογισμοί της δόσης πρέπει να βασίζονται στο ιδανικό σωματικό βάρος.

Συστάσεις για τη δοσολογία

Δοσολογία (ενήλικες και έφηβοι)

Συνιστώμενη δόση: 3 - 6 mg γενταμικίνης / kg / ημέρα

Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται σύμφωνα με τα επίπεδα συγκέντρωσης στον ορό (βλ. «Συμβουλές παρακολούθησης») χρησιμοποιώντας τοπικές οδηγίες ή νομογράμματα.

Δοσολογία σε μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η γενταμικίνη απεκκρίνεται κυρίως με σπειραματική διήθηση. Επομένως, η δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως.

Οι προσαρμογές των δόσεων σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται βάση της παρακολούθησης των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε δοσολογικό σχήμα μιας εφάπαξ δόσης ημερησίως, συνιστάται γενικά η παράταση του μεσοδιαστήματος των δόσεων. Το αρχικό μεσοδιάστημα θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 24 ωρών και να παρατείνεται ανάλογα με το

βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας και των αποτελεσμάτων της παρακολούθησης της γενταμικίνης στον ορό. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για χορήγηση μία δόσης μια μόνο φορά την ημέρα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/λεπτό)

Προσαρμογή της δόσης

Υπάρχουν διαθέσιμα νομογράμματα για τον υπολογισμό της δόσης ή του μεσοδιαστήματος των δόσεων, η οποία εξαρτάται από την ηλικία, το βάρος, τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς και τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες, όπου αυτές είναι διαθέσιμες πρέπει να ακολουθούνται. Εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμα νομογράμματα ή τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα:

Για την προσαρμογή της δόσης, υπάρχουν δύο δυνατότητες:

- A. Παράταση του μεσοδιαστήματος των δόσεων διατηρώντας την ίδια δόση (επόμενες δόσεις ίδιες με την αρχική δόση).
- B. Μείωση της δόσης διατηρώντας ταυτόχρονα σταθερά τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων (επόμενες δόσεις μικρότερες από την αρχική δόση).

Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση μία φορά την ημέρα, προτιμάται η παράταση του μεσοδιαστήματος των δόσεων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές ημερήσιες δόσεις, προτιμάται η μείωση της δόσης.

Ο παρακάτω πίνακας αναφέρει τις οδηγίες για τη μείωση της δόσης διατηρώντας ταυτόχρονα τα ίδια μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων (μεσοδιαστήματα 8 ωρών):

Κρεατινίνη ορού (mg / 100 mL)	Κάθαρση κρεατινίνης (mL / min / 1.73 m²)	Επακόλουθες δόσεις (ποσοστό της αρχικής δόσης)
< 1.0	> 100	100
1.1 – 1.3	71 – 100	80
1.4 – 1.6	56 – 70	65
1.7 – 1.9	46 – 55	55
2.0 – 2.2	41 – 45	50
2.3 – 2.5	36 – 40	40
2.6 – 3.0	31 – 35	35
3.1 – 3.5	26 – 30	30
3.6 – 4.0	21 – 25	25
4.1 – 5.1	16 – 20	20
5.2 – 6.6	11 – 15	15
6.7 – 8.0	λιγότερο από 10	10

Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η κάθαρση της κρεατινίνης θα πρέπει να προτιμάται ως παράμετρος αξιολόγησης ειδικά σε ασθενείς με κυμαινόμενες συγκεντρώσεις κρεατινίνης στο πλάσμα, όπως αυτές που παρατηρούνται σε σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. σήψη).

Όταν είναι γνωστές μόνο οι τιμές κρεατινίνης στον ορό, η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους τύπους:

Άνδρες:

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{Βάρος σε (kg)} \times (140 \text{ μείον την ηλικία})}{72 \times \text{κάθαρση κρεατινίνης (mg / 100 mL)}}$$

ή

Άνδρες:

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{Βάρος σε (kg)} \times (140 \text{ μείον την ηλικία})}{0.814 \times \text{κάθαρση κρεατινίνης (μmol / L)}}$$

Γυναίκες: 0.85 χτην παραπάνω τιμή

Εάν οι τιμές της κρεατινίνης στον ορό χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας, οι τιμές αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται αρκετές φορές, καθώς η συσχέτιση τους με τις τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης μπορεί να γίνει μόνο όταν η μειωμένη νεφρική λειτουργία παραμένει αμετάβλητη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ημερήσια δόση που συνιστάται σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, είναι 3 - 6 mg / kg / ημέρα ως μία εφάπαξ δόση (προτιμάται) ή δύο διαιρεμένες δόσεις. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση σε παιδιά μετά τον πρώτο μήνα της ζωής τους είναι 4,5 - 7,5 mg / kg ημερησίως και πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται ως εφάπαξ δόση, αλλιώς θα πρέπει να χωρίζεται σε 2 ξεχωριστές δόσεις. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση σε νεογέννητα βρέφη είναι 4 - 7 mg / kg σωματικού βάρους ανά ημέρα. Λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας ημιζωής, στα νεογέννητα βρέφη η απαιτούμενη δόση χορηγείται ως εφάπαξ δόση.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην παρασκευή (αραίωση) του φαρμάκου και στην ποσότητα που χορηγείται. Οποιοδήποτε σφάλμα, ακόμα και μικρό, μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στις συγκεντρώσεις που λαμβάνονται στον ορό.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στην τοξικότητα των αμινογλυκοσίδων είτε δευτερογενώς λόγω προηγούμενης ακουστικής / αιθουσαίας δυσλειτουργίας ή οριακής νεφρικής δυσλειτουργίας. Κατά συνέπεια, η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά με συχνό προσδιορισμό των επιπέδων γενταμικίνης στον ορό, αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και σημάδια ωτοτοξικότητας. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, η ημερήσια συνιστώμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί και να προσαρμοστεί στη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε περιπτώση ηπατικής δυσλειτουργίας, η γενταμικίνη μπορεί να συνταγογραφηθεί και δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Δοσολογία για ασθενείς σε αιμοδιάλυση

Η γενταμικίνη αιμοκαθαίρεται Μία συνεδρία αιμοδιάλυσης διάρκειας 4 - 5 ωρών ή 8 - 12 ωρών αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις κατά 50 έως 60% και 70 έως 80%, αντίστοιχα. Μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιάλυσης, στον ασθενή πρέπει να χορηγηθούν ατομικές αναμνηστικές δόσεις, με βάση τις τρέχουσες συγκεντρώσεις γενταμικίνης στον ορό. Κανονικά, η συνιστώμενη δόση μετά την αιμοδιάλυση είναι 1 - 1,7 mg / kg σωματικού βάρους.

Καθώς οι ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιάλυση συνήθως λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία, δεν πρέπει σε αυτές τις περιπτώσεις να γίνονται ενδομυϊκές ενέσεις, λόγω του κινδύνου σχηματισμού αιματώματος.

Παχύσαρκοι ασθενείς

Οι υπολογισμοί της δόσης πρέπει να βασίζονται στο ιδανικό σωματικό βάρος. Σε περιπτώσεις σημαντικής παχυσαρκίας οι συγκεντρώσεις της γενταμικίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Συμβουλές παρακολούθησης

Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της συγκέντρωσης της γενταμικίνης στον ορό για όλους τους ασθενείς, και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, νεογέννητα, παχύσαρκους και σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Η γενταμικίνη δεν πρέπει να συνταγογραφείται εάν δεν είναι δυνατή η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στον ορό.

Δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτές οδηγίες για την παρακολούθηση των επιπέδων της γενταμικίνης. Οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και προσαρμογής της δόσης πρέπει να ακολουθούνται όπου είναι διαθέσιμες. Συνιστάται συνήθως το ακόλουθο: Συνιστάται η παρακολούθηση μιας προ-δόσης («κατώτερα επίπεδο») για να διασφαλιστεί ότι το διάστημα μεταξύ των δόσεων είναι σωστό. Τα χαμηλά επίπεδα προσδιορίζονται στο τέλος του μεσοδιαστήματος των δόσεων και δεν πρέπει να υπερβαίνουν το 1 mg / L όταν η γενταμικίνη χορηγείται μία φορά ημερησίως ή 2 mg / L στην περίπτωση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων. Τα επίπεδα που υπερβαίνουν αυτά τα όρια δείχνουν την ανάγκη επέκτασης του μεσοδιαστήματος των δόσεων και όχι την ανάγκη μείωσης της δόσης. Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων μετά τη δόση για τον έλεγχο της επάρκειας της δόσης ή για να διασφαλιστεί ότι δεν είναι υπερβολική και ενδεχομένως να προκαλέσει τοξικότητα. Τα μέγιστα επίπεδα πρέπει να προσδιορίζονται μία ώρα μετά από την ενδοφλέβια δόση εφόδου (bolus) ή την ενδομυϊκή δόση εφόδου (bolus) ή 30 λεπτά μετά το τέλος μίας έγχυσης. Συγκέντρωση στο πλάσμα < 4 mg / L δείχνει ότι η δόση είναι πιθανό να είναι ανεπαρκής και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια αύξηση της δόσης. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα > 10 mg / L υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ιδιαιτέρως ωτοτοξικότητας, και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της δόσης. Οποιαδήποτε αλλαγή στη δόση πρέπει να επανεκτιμηθεί με βάση τα επίπεδα πριν και μετά τη δόση για να επιβεβαιωθεί η επάρκεια της νέας δόσης και η καταλληλότητα του διαστήματος μεταξύ των δόσεων.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για μία χρήση.

Για ενδομυϊκή, ενδοφλέβια ένεση ή για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση. Το ίδιο δοσολογικό σχήμα συνιστάται για ενδομυϊκή και ενδοφλέβια δοσολογία. Η ενδομυϊκή χορήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η ενδοφλέβια οδός χορήγησης δεν είναι εφικτή ή λιγότερο κατάλληλη για τον ασθενή

Η γενταμικίνη μπορεί, εφόσον αυτό ενδείκνυται ιατρικώς, να ενίεται απευθείας στη φλέβα σε αδιάλυτη μορφή. Η ένεση πρέπει να χορηγείται αργά σε διάστημα 2 – 3 λεπτών. Η ταχεία, άμεση ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει, αρχικώς, δυνητικά νευροτοξικές συγκεντρώσεις και είναι απαραίτητο η συνταγογραφούμενη δόση να χορηγείται για τη συνιστώμενη χρονική περίοδο. Εναλλακτικά, η συνταγογραφούμενη

δόση πρέπει να διαλύεται σε έως 100 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg / mL (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg / mL (5%) και το διάλυμα στη συνέχεια να εγχέεται για περισσότερο από 20 λεπτά. Το προϊόν προορίζεται για χρήση σε έναν μόνο ασθενή και δεν περιέχει αντιμικροβιακό παράγοντα. Η ένεση / έγχυση δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλες φαρμακευτικές ουσίες.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη γενταμικίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υποδόρια χορήγηση, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και έναρξης νέκρωσης στο σημείο της ένεσης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Σε περιπτώσεις προχωρημένης νεφρικής ανεπάρκειας ή προϋπάρχουσας κώφωσης από το έσω ούς, η γενταμικίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για απειλητικές για τη ζωή ενδείξεις. Καθώς η γενταμικίνη διαθέτει νευρομυϊκές ανασταλατικές ιδιότητες, απαιτείται ιδιαίτερη επαγρύπνηση σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νευρομυϊκή νόσο (π.χ. μυασθένεια gravis, νόσος του Πάρκινσον). Αυτό ισχύει επίσης για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτοχρόνως μυοχαλαρωτικά (π.χ. με περιεγχειρητική χορήγηση γενταμικίνης).

Ο διαβήτης, οι ακουστικές δυσλειτουργίες του αιθουσαίου συστήματος, η μέση ωτίτιδα, το ιστορικό μέσης ωτίτιδας, η προηγούμενη χρήση ωτοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και η γενετικώς καθορισμένη υψηλή ευαισθησία στην προκαλούμενη από αμινογλυκοσίδες ωτοτοξικότητα, είναι άλλοι κύριοι παράγοντες που ενδέχεται να οδηγήσουν στην πρόκληση τοξικότητας στους ασθενείς.

Νεφρική και αιθουσαία βλάβη

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Κλινικά σημεία νεφρικής βλάβης αποτελούν: η πρωτεϊνουρία, η κυλινδρουρία, η αιματουρία, η ολιγουρία και οι αυξημένες συγκεντρώσεις κρεατινίνης και ουρίας στο αίμα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. Παράγραφο 4.8).

Επιπτώσεις στα αιθουσαία νεύρα

Πιθανή βλάβη στα αιθουσαία νεύρα (όγδοο κρανιακό νεύρο), όπου επηρεάζεται η ισορροπία και η ακοή. Η αιθουσαία βλάβη είναι η πιο κοινή ωτοτοξική αντίδραση. Η απώλεια ακοής αρχικά εκδηλώνεται με μειωμένη οξύτητα υψηλών συχνοτήτων και είναι συνήθως μη αναστρέψιμη.

Τα συμπτώματα της ωτοτοξικότητας είναι: ζάλη, θόρυβοι όπως κουδουνίσματα ή σφυρίγματα (εμβοές), ίλιγγος, απώλεια ισορροπίας και λιγότερο συχνά, απώλεια ακοής (βλ. Παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε διαλείπουσα αιμοδιάλυση ή χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση, η τοξικότητα είναι κυρίως ακουστική, καθώς τα νεφρά δεν είναι πλέον λειτουργικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, οι νεφρική και ακουστική τοξικότητα παραμένουν σπάνιες σε νεογέννητα βρέφη και παιδιά.

Παράγοντες κινδύνου

Οι κίνδυνοι για την ανάπτυξη νεφρικής και ακουστικής τοξικότητας αυξάνονται με

διάρκεια θεραπείας άνω των 5 - 7 ημερών, ακόμη και σε υγιή άτομα. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η πρόωμη τοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και με τις πρώτες δόσεις.

Η νεφροτοξικότητα είναι ανεξάρτητη από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}). Όσον αφορά την ακουστική και αιθουσαία τοξικότητα, δεν υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης με το μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης στο πλάσμα, ακόμη και όταν η θεραπεία χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα (και, σε ορισμένους ασθενείς, ωτοτοξικότητα) είναι:

- οι πιο συχνές κλινικές καταστάσεις που ευνοούν την νεφρική υποδιάχυση και συνοδεύονται από μικρότερη αποβολή των αμινογλυκοσίδων
 - ηλικία > 75 ετών (φυσιολογική αλλαγή στη νεφρική λειτουργία, ξεκινώντας από την ηλικία των 60 ετών),
 - αφυδάτωση, συχνά σχετίζεται με την ηλικία,
 - συνδυασμός με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, ειδικά με τα διουρητικά της αγκύλης (βλ. παράγραφο 4.5),
 - ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας, υποογκαιμία, σοκ,
 - υπολευκωματιναιμία,
 - κίρρωση Β και Γ βαθμού σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh,
- κλινικές καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης
 - προϋπάρχουσα ή ταυτόχρονη νεφροπάθεια,
 - συνδυασμός με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Διάρροια που σχετίζεται με αντιβιοτικά και ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα

Κατά τη χρήση γενταμικίνης έχει παρατηρηθεί διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά και ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Μια τέτοια διάγνωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε ασθενή που εμφανίζει διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Η γενταμικίνη πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί σοβαρή ή / και αιματηρή διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας και πρέπει να ξεκινήσει άλλη κατάλληλη θεραπεία. Δεν πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την περίσταση (βλ. Παράγραφο 4.8).

Προφυλάξεις

Για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών, συνιστάται η συνεχής παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού, κάθαρση κρεατινίνης πριν, κατά τη διάρκεια καθώς και μετά τη χορήγηση) και έλεγχοι της αιθουσαίας και κοχλιακής λειτουργίας, καθώς και των ηπατικών και εργαστηριακών παραμέτρων.

- Παρακολούθηση των επιπέδων γενταμικίνης στον ορό (βλ. παράγραφο 4.2)
- Εάν είναι δυνατό, περιορίστε την διάρκεια της θεραπείας σε 10-14 ημέρες.
- Αποφύγετε νέα θεραπεία με αμινογλυκοσίδες αμέσως μετά από προηγούμενη θεραπεία με μια αμινογλυκοσίδα: 7 - 14 ημέρες χωρίς θεραπεία, εφόσον αυτό είναι εφικτό.
- Εφόσον είναι εφικτό, να μη συγχωριγείται μαζί με άλλες πιθανώς ώτο- και νεφροτοξικές ουσιών. Εάν αυτό δεν μπορεί να αποφευχθεί, ενδείκνυται η ιδιαίτερως στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.
- Εξασφαλίστε επαρκή ενυδάτωση και παραγωγή ούρων.

Εφάπαξ ημερήσια δόση

Τα δεδομένα για την εφάπαξ ημερήσια δόση δείχνουν ότι αυτή η μέθοδος χορήγησης:

- βελτιστοποιεί τις φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές παραμέτρους (βλ. παράγραφο 5.1),
- προάγει τη διάχυση του φαρμάκου στους ιστούς,
- έχει κλινική αποτελεσματικότητα τουλάχιστον όμοια με εκείνη της διαιρεμένης

- χορήγησης σε αρκετές ημερήσιες ενέσεις,
- είναι υπεύθυνη για τις νεφροτοξικές και ωτοτοξικές επιδράσεις οι οποίες είναι συγκρίσιμες ή και μικρότερες από εκείνη που παρατηρείται με άλλες μεθόδους χορήγησης,
- μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανθεκτικών μεταλλαγμένων στελεχών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει:

- Μεταδιθειώδες νάτριο που μπορεί σπάνια να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.
- Νάτριο: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα, γεγονός για το οποίο το σκεύασμα χαρακτηρίζεται ως «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση γενταμικίνης και άλλων πιθανώς ωτοτοξικών ή νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν τέτοιοι συνδυασμοί είναι απαραίτητοι, θα πρέπει να ενταθεί η παρακολούθηση της ακουστικής / νεφρικής λειτουργίας.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυται: Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλες αμινογλυκοσίδες λόγω αυξημένου κινδύνου νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας.

Συνδυασμοί που δεν συνιστάνται

+ Πολυμυξίνη Β: Πρόσθετες νεφροτοξικές επιδράσεις. Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, η βακτηριολογική αιτιολόγηση για τη χρήση της γενταμικίνης πρέπει να είναι αδιαμφισβήτητη και απαιτεί αυστηρή παρακολούθηση.

+ Αλλαντική τοξίνη: Κίνδυνος ενίσχυσης των επιδράσεων της αλλαντικής τοξίνης με τις αμινογλυκοσίδες (προέκταση των επιδράσεων που παρατηρήθηκαν με αλλαντίαση). Χρησιμοποιήστε κάποιο άλλο αντιβιοτικό.

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

+Κεφαλοθίνη: Έχει φανεί ότι η κεφαλοθίνη αυξάνει τη νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσίδων.

Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

+Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά: Ενίσχυση της δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών όταν το αντιβιοτικό χορηγείται παρεντερικά και / ή περιτοναϊκά πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την χορήγηση του νευρομυϊκού ανασταλτικού παράγοντα. Παρακολουθήστε τον βαθμό χαλάρωσης των μυών στο τέλος της αναισθησίας.

+ Διουρητικά αγκύλης: Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας από την αμινογλυκοσίδα (λειτουργική νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με αφυδάτωση που προκαλείται από διουρητικά).

Ο συνδυασμός είναι δυνατός με την παράλληλη παρακολούθηση της ενυδάτωσης, των νεφρικών και των αιθουσαίων λειτουργιών καθώς και των συγκεντρώσεων της αμινογλυκοσίδης στο πλάσμα.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβανονται υπόψη

+Άλλες αμινογλυκοσίδες σε διαδοχική χορήγηση: Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος συσσωρευτικής ωτοτοξικότητας.

+Αμφοτερικίνη Β, χορηγούμενη ενδοφλεβίως (ΕΦ): Αυξημένος κίνδυνος

νεφροτοξικότητας.

+Κυκλοσπορίνη: Μεγαλύτερη αύξηση της κρεατινίνης στον ορό σε σχέση με την μονοθεραπεία με κυκλοσπορίνη που οδηγεί σε αύξηση του νεφροτοξικού κινδύνου.

+Ενώσεις οργανικής πλατίνης: Πρόσθετα νεφροτοξικά και / ή ωτοτοξικά αποτελέσματα, ειδικά σε περιπτώσεις προηγούμενης νεφρικής δυσλειτουργίας. Με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σισπλατίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η νεφροτοξικότητα της γενταμικίνης μπορεί να αυξηθεί για άλλες 3 έως 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση αυτών των ουσιών.

+Τακρολίμη: Μεγαλύτερη αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε σχέση με την μονοθεραπεία με τακρολίμη (συνέργεια των νεφροτοξικών επιδράσεων των δύο ουσιών).

+Αναισθησία με μεθοξυφλουράνιο: Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να αυξήσουν τη νεφροτοξική δράση του μεθοξυφλουρανίου. Εξαιρετικά σοβαρές νεφροπάθειες είναι πιθανές σε ταυτόχρονη χρήση.

+ Ινδομεθακίνη: πιθανώς να αυξάνει τις συγκεντρώσεις της γενταμικίνης στο πλάσμα στα νεογνά.

+Αντιπηκτικά: η ταυτόχρονη χρήση με από του στόματος αντιπηκτικά μπορεί να αυξήσει την υποθρομβιναιμική δράση.

+Διφωσφονικά: η ταυτόχρονη χρήση με διφωσφονικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποκαλσιμίας.

+Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά, η μεθοτρεξάτη, οι αντιικοί παράγοντες (π.χ. η ομάδα «ακυκλοβίρης», φוסκαρνέτης), η πενταμιδίνη μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας.

+Ο συνδυασμός με αντιβιοτικά της ομάδας των γλυκοπεπτιδίων, όπως η βανκομυκίνη και η τεϊκοπλανίνη, αυξάνει τον κίνδυνο βλάβης του αιθουσαίου.

+Μπορεί να συμβεί ανταγωνισμός της δράσης με ταυτόχρονη χορήγηση γενταμικίνης με νεοστιγμίνη ή με πυριδοστιγμίνη.

+Διγοξίνη: Η γενταμικίνη είναι γνωστό ότι αυξάνει τα επίπεδα διγοξίνης στον ορό.

Γενταμικίνη / άλλα αντιβιοτικά

Η συνδυαστική θεραπεία με κατάλληλα αντιβιοτικά (π.χ. με β-λακτάμες) μπορεί να οδηγήσει σε συνεργική δράση. Έχουν περιγραφεί συνεργικά αποτελέσματα με ακυλαμινο πενικιλίνες για *Pseudomonas aeruginosa*, με αμπικιλίνη για εντερόκοκκους και με κεφαλοσπορίνες για *Klebsiella pneumoniae*.

Ειδικά προβλήματα που σχετίζονται με απορύθμιση του INR

Έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις αυξημένου ανταγωνισμού της δράσης με τη βιταμίνη Κ σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά. Το έντονο μολυσματικό ή φλεγμονώδες πλαίσιο, σε συνάρτηση με την ηλικία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς, φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι δύσκολο να γίνει διάκριση για το εάν η απορρύθμιση του INR οφείλεται στην ίδια τη μολυσματική ασθένεια ή στη θεραπεία της. Ωστόσο, ορισμένες ομάδες αντιβιοτικών εμπλέκονται περισσότερο από άλλες, ειδικά οι φθοροκινολόνες, οι μακρολίδες, οι κυκλίνες, η κοτριμοξαζόλη και ορισμένες κεφαλοσπορίνες.

4.6 Γονιμότητα κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση της γενταμικίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξική επίδραση στην αναπαραγωγή της γενταμικίνης (βλ. Παράγραφο 5.3).

Η γενταμικίνη διαπερνάει τον φραγμό του πλακούντα και φτάνει σε μετρήσιμες συγκεντρώσεις στον εμβρυϊκό ιστό και στο αμνιακό υγρό. Υπάρχει πιθανός κίνδυνος η γενταμικίνη να οδηγήσει σε βλάβη του εσωτερικού αυτιού και των νεφρών στο έμβryo, επομένως είναι επιθυμητή η αξιολόγηση της ακουστικής λειτουργίας των νεογνών (ωτοακουστικές εκπομπές).

Για τους λόγους αυτούς, η γενταμικίνη πρέπει, καταρχήν, να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο για απειλητικές για τη ζωή ενδείξεις και όταν δεν υπάρχουν ασφαλέστερες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις.

Θηλασμός

Μικρές ποσότητες γενταμικίνης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα ενώ έχουν βρεθεί χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό των βρεφών που θηλάζουν. Πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα σταματήσει ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί ή όχι η γενταμικίνη. Η διάρροια και ο αποικισμός του βλεννογόνου από μύκητες που προσομοιάζουν με ζύμες μπορεί να εμφανιστούν σε βρέφη που θηλάζουν. Θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα ευαισθητοποίησης.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της γενταμικίνης στη γονιμότητα. Σε ζώα, έχουν τεκμηριωθεί οι ανεπιθύμητες ενέργειες της γενταμικίνης στη γονιμότητα των αρσενικών ζώων (βλ. Παράγραφο 5.3). Οι άνδρες πρέπει να συμβουλευονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να ζητούν συμβουλές για αποθήκευση σπέρματος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καθώς αυτή η θεραπεία είναι πιθανό να προκαλέσει εξασθένηση της ισορροπίας, οι οδηγοί και οι χειριστές μηχανημάτων θα πρέπει να προειδοποιούνται για αυτόν τον πιθανό κίνδυνο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται πιθανότατα σχετιζόμενες με τη θεραπεία παρατίθενται παρακάτω ανά όργανο και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$),

Πολύ σπάνιες (<1/10.000),

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνή (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνή/σπάνι α ² (<1/100 έως ≥ 1/10.000)	Σπάνια (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνια ² (<1/10.000)	Μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				Υπερλοιμώξη (με ανθεκτικά στη γενταμικίνη μικρόβια), ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα (βλ. Παράγραφο 4.4) ¹	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Δυσκρασία		Θρομβοκυτταροπενία, δικτυοκυτταροπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αντιδράσεις υπερευαισθησίας διαφόρων βαθμών σοβαρότητας, που κυμαίνονται από εξάνθημα και κνησμό, πυρετό που προκαλείται από φάρμακα έως σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) και ακόμη και αναφυλακτικό σοκ	

Διαταραχές του μεταβολισμού ύ και της θρέψης			Υποκαλιαιμία, υποασβεστιαμία, υπομαγνησιαμία, σύνδρομο Bartter σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα (περισσότερο από 4 εβδομάδες), απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους	Υποφωσφαταιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές				Σύγχυση, παραισθήσεις, κατάθλιψη	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Πολυνευροπάθεια, περιφερειακή παραισθησία	Εγκεφαλοπάθεια, επιληπτικές κρίσεις, νευρομυϊκός αποκλεισμός, ζάλη, ίλιγγος, μειωμένη ισορροπία, κεφαλαλγία (βλ.	Λήθαργος
Οφθαλμικές διαταραχές				Οπτικές διαταραχές,	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Αιμορραγική βλάβη, απώλεια ακοής, νόσος του Meniere, εμβοές	Μη αναστρέψιμη απώλεια ακοής, κώφωση
Αγγειακές διαταραχές				Υπόταση, υπέρταση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού			Έμετος, ναυτία, αυξημένη σιελόρροια, στοματίτιδα		

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλανίνο αμινοτρανσφεράσης (ALT) και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), (όλες αναστρέψιμες) αύξηση της χολερυθρίνης του ορού		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργικό δερματικό εξάνθημα	Δερματικό ερύθημα	Σύνδρομο Lyell's, σύνδρομο Stevens-Johnson's ² , πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία	Κνίδωση, Πορφυρία
Διαταραχές του μυοσκελετικού			Μυϊκός πόνος (Μυαλγία)	Αιμόσταση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μειωμένη νεφρική λειτουργία		Αύξηση του αζώτου στο αίμα (αναστρέψιμη)	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπερφωσφατουρία, αμινοξυουρία, σύνδρομο Fanconi σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υψηλών δόσεων (βλ. παράγραφο 4,4)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις			Αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος	Πόνος στο σημείο της ένεσης	

¹ Γενικά στις περιπτώσεις αυτές, εμπλέκονται επίσης και άλλα αντιβιοτικά.

² Μπορεί να προκύψουν ως αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Για την Ελλάδα: στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 ΤΚ 15562

Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Για την Κύπρο: στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Η γενταμικίνη έχει στενό θεραπευτικό δείκτη. Σε περιπτώσεις συσσώρευσης (π.χ. ως αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας), μπορεί να προκληθεί νεφρική βλάβη και βλάβη στο αιθουσαίο νευροκοιλιακό νεύρο. Η νεφρική βλάβη συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα άνω των 4 mg / L.

Θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας:

Διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή τοξικής αντίδρασης, η περιτοναϊκή κάθαρση ή η αιμοδιάλυση θα μειώσει τα επίπεδα γενταμικίνης στον ορό.

Σε περίπτωση νευρομυϊκού αποκλεισμού (που προκαλείται κυρίως από αλληλεπιδράσεις, βλ. για λεπτομέρειες), είναι κατάλληλη η χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου και εφόσον είναι απαραίτητο και ο μηχανικός αερισμός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακές αμινογλυκοσίδες, Άλλες αμινογλυκοσίδες, κωδικός ATC: J01GB03

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της γενταμικίνης βασίζεται στην παρεμβολή της βιοσύνθεσης των πρωτεϊνών στο βακτηριακό ριβόσωμα, λόγω της αλληλεπίδρασης με το rRNA και την επακόλουθη αναστολή της μετάφρασης. Αυτό οδηγεί σε βακτηριοκτόνο δράση. Πρόκειται για βακτηριοκτόνο με μεγαλύτερη αντιβακτηριακή δράση από τη στρεπτομυκίνη, τη νεομυκίνη ή την καναμυκίνη.

Γενικά, η γενταμικίνη είναι δραστική έναντι πολλών αερόβιων αρνητικών κατά gram βακτηρίων και ορισμένων αερόβιων θετικών κατά gram βακτηρίων. Η γενταμικίνη είναι ανενεργή κατά των μυκήτων, των ιών καθώς και των περισσότερων αναερόβιων βακτηρίων.

Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική σχέση

Η αποτελεσματικότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αναλογία μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό (C_{max}) και της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) του παθογόνου.

Μηχανισμός αντίστασης

Η αντίσταση στη γενταμικίνη μπορεί να βασιστεί στους ακόλουθους μηχανισμούς:

- Ενζυματική απενεργοποίηση: Οι ενζυματικές τροποποιήσεις των μορίων της αμινογλυκοσίδης είναι ο πιο κοινός μηχανισμός αντίστασης. Για αυτό, είναι υπεύθυνες οι ακετυλοτρανσφεράσες, οι φωσφοτρανσφεράσες ή οι νουκλεοτιδυλοτρανσφεράσες, οι οποίες κωδικοποιούνται κυρίως από πλασμίδιο.
- Μειωμένη διείσδυση και ενεργή εκροή: Η *Pseudomonas aeruginosa* εμφανίζει κυρίως αυτό το μηχανισμό αντίστασης.
- Αλλαγή στη δομή του στόχου: Τροποποιήσεις εντός των ριβοσωμάτων συμβαίνουν ως αιτία αντίστασης. Αυτά συμβαίνουν είτε λόγω μετάλλαξης είτε λόγω σχηματισμού

μεθυλοτρανσφερασών.

Η γενταμικίνη εμφανίζει μεγάλη διασταυρούμενη αντοχή σε άλλες αμινογλυκοσίδες.

Όρια ευαισθησίας

Η γενταμικίνη δοκιμάζεται χρησιμοποιώντας την τυπική σειρά αραιώσης. Έχουν καθοριστεί οι ακόλουθες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις για ευαίσθητα και ανθεκτικά μικρόβια:

Όρια ευαισθησίας της EUCAST (Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας) (έκδοση 10.0, 2020-01-01):

Παθογόνο	Ευαίσθητο	Ανθεκτικό
Enterobacterales (συστηματικές λοιμώξεις) ¹	≤ 2 mg / L	> 2 mg / L
Enterobacterales (λοιμώξεις που προέρχονται από το ουροποιητικό σύστημα)	≤ 2 mg / L	> 2 mg / L
<i>Pseudomonas spp.</i> (συστηματικές λοιμώξεις)	IE ³	IE ³
<i>Pseudomonas spp.</i> (λοιμώξεις που προέρχονται από το ουροποιητικό σύστημα)	IE ³	IE ³
<i>Acinetobacter spp.</i> (συστηματικές λοιμώξεις) ¹	≤ 4 mg / L	> 4 mg / L
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1 mg / L	> 1 mg / L
Coagulase-negative staphylococci	≤ 1 mg / L	> 1 mg / L
<i>Enterococcus spp.</i> (δοκιμή αντοχής σε αμινογλυκοσίδες υψηλού επιπέδου)	Σημείωση ²	Σημείωση ²
Viridans group streptococci (δοκιμή αντοχής σε αμινογλυκοσίδες υψηλού επιπέδου)	Σημείωση ²	Σημείωση ²
<i>Haemophilus influenzae</i>	IE ³	IE ³
<i>Moraxella catarrhalis</i>	IE ³	IE ³
PK-PD (Non-species related) breakpoints	≤ 0.5 mg / L	> 0.5 mg / L

¹ Σε περιπτώσεις συστηματικών λοιμώξεων οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλη δραστική θεραπεία. Σε αυτήν την περίπτωση, τα όρια ευαισθησίας / ECOFF εντός των αγκυλών μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση μεταξύ οργανισμών με και χωρίς επίκτητους μηχανισμούς αντίστασης. Για προϊόντα απομόνωσης χωρίς μηχανισμούς αντοχής, συμπεριλάβετε ένα σχόλιο στην έκθεση: «Οι αμινογλυκοσίδες συχνά χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, είτε για να ενισχύσουν τη δράση της αμινογλυκοσίδης είτε για να διευρύνουν το φάσμα της θεραπείας. Σε περιπτώσεις συστηματικών λοιμώξεων, οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να υποστηρίζονται και από άλλη δραστική θεραπεία. "Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στη διεύθυνση http://www.eucast.org/guidance_documents/.

² Η γενταμικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο αντοχής στις αμινογλυκοσίδες υψηλού επιπέδου (HLAR). Αρνητική δοκιμή: Σημεία με γενταμικίνη MIC ≤ 128 mg / L ή

διάμετρο ζώνης ≥ 8 mm. Το προϊόν της ταυτοποίησης είναι άγριου τύπου ως προς τη γενταμικίνη και αναπτύσσεται χαμηλού επιπέδου ενδογενής αντοχή. Για άλλες αμινογλυκοσίδες, αυτό μπορεί να μην ισχύει. Μπορεί να αναμένεται συνέργεια με πενικιλίνες ή γλυκοπεπτίδια εάν το προϊόν της ταυτοποίησης είναι ευαίσθητο στην πενικιλίνη ή τα γλυκοπεπτίδια. Θετική δοκιμή: Σημεία με γενταμικίνη MIC > 128 mg / L ή διάμετρο ζώνης.

³ Ανεπαρκής ένδειξη ότι ο μικροοργανισμός ή η ομάδα στην οποία ανήκει αποτελεί κατάλληλο στόχο για θεραπεία με τον παράγοντα.

Επικράτηση της επίκτητης ανθεκτικότητας

Ο επιπολασμός της επίκτητης ανθεκτικότητας για συγκεκριμένα είδη μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά.

Ως εκ τούτου, απαιτούνται τοπικές πληροφορίες για την κατάσταση της ανθεκτικότητας, ειδικά για την κατάλληλη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπου είναι απαραίτητο, πρέπει να ζητούνται συμβουλές από ειδικούς, ιδιαίτερα αν ο τοπικός επιπολασμός της ανθεκτικότητας είναι τέτοιος, ώστε να αμφισβητείται η αποτελεσματικότητα της γενταμικίνης. Ειδικά σε περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων ή σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, πρέπει να διεξάγεται μικροβιολογική διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της ταυτοποίησης του μικροοργανισμού και της ευαισθησίας του στη γενταμικίνη.

Συνήθη ευαίσθητα στελέχη
Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί
<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> # <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) <i>Serratia liquefaciens</i> ^o <i>Serratia marcescens</i>
Στελέχη των οποίων η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα
Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i>
Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

<i>Enterococcus</i> spp. § <i>Streptococcus</i> spp. §
Αερόβιοι Gram- αρνητικοί μικροοργανισμοί
<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Αναερόβιοι μικροοργανισμοί
<i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium difficile</i>
Άλλοι
<i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

ο Κατά τη δημοσίευση του πίνακα, δεν υπάρχουν τρέχοντα δεδομένα. Στην πρωτογενή βιβλιογραφία, στις τυπικές αναφορές και στις συστάσεις θεραπείας, η ευαισθησία θεωρείται δεδομένη.

Σε τουλάχιστον μία περιοχή, το ποσοστό ανθεκτικότητας είναι πάνω από 50%.

§ Αποδεδειγμένη κλινική δράση σε συνδυασμό με πενικιλίνη για τη θεραπεία εντεροκοκκικής και στρεπτοκοκκικής ενδοκαρδίτιδας, όταν δεν υπάρχει υψηλού βαθμού αντοχή (*Enterococci*).

Σε μονάδες εντατικής θεραπείας, το ποσοστό ανθεκτικότητας είναι $\geq 10\%$.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Όπως συμβαίνει με όλες τις αμινογλυκοσίδες, ουσιαστικά δεν υφίσταται απορρόφηση της γενταμικίνης από τον υγιή εντερικό βλεννογόνο μετά την από του στόματος χορήγηση.

Έτσι, για θεραπευτική χρήση κατάλληλη είναι η παρεντερική οδός, δηλαδή η ενδοφλέβια ή η ενδομυϊκή χορήγηση.

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση 1 mg / kg σωματικού βάρους, μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις γενταμικίνης 3,5 - 6,4 mg / L μετρώνται μετά από διάστημα 30 - 60 λεπτών. Μετά από μια σύντομη ενδοφλέβια έγχυση 15 - 30 λεπτών, οι συγκεντρώσεις που ανιχνεύονται στον ορό μετά από μία ώρα είναι παρόμοιες με εκείνες που ανιχνεύονται μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.

Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον ορό κυμαίνονται γενικά μεταξύ 2 και 8 mg / L. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ορού δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 10 - 12 mg / L κατά τη συμβατική χορήγηση, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση δόσεων αρκετές φορές την ημέρα. Πριν από την επαναχορήγηση, σε ασθενείς με συμβατική χορήγηση, αρκετές φορές την ημέρα, η συγκέντρωση στον ορό θα πρέπει να έχει μειωθεί σε λιγότερο από 2 mg / L. Τα ελάχιστα επίπεδα θα πρέπει να είναι μικρότερα από 1 mg / L με τη χορήγηση μία φορά την ημέρα.

Κατανομή

Για τη γενταμικίνη, ο όγκος κατανομής είναι περίπου ισοδύναμος με τον όγκο του εξωκυττάρου υγρού. Στα νεογέννητα βρέφη, το νερό αντιπροσωπεύει το 70 έως 75% του σωματικού τους βάρους, σε σύγκριση με το αντίστοιχο 50 έως 55% των ενηλίκων.

Το εξωκυτταρικό διαμέρισμα είναι μεγαλύτερο (40% του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το 25% του σωματικού βάρους σε ενήλικες). Επομένως, ο όγκος κατανομής της γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους επηρεάζεται και μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας από 0,5 σε 0,7 L / kg για τα πρόωρα βρέφη σε 0,25 L / kg για τους εφήβους. Ο μεγαλύτερος όγκος κατανομής ανά kg σωματικού βάρους σε νεογέννητα βρέφη σημαίνει ότι, για μία επαρκή μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα, πρέπει να χορηγείται υψηλότερη δόση ανά kg σωματικού βάρους.

Η κατανομή της γενταμικίνης στα μεμονωμένα όργανα οδηγεί σε διάφορες συγκεντρώσεις στους ιστούς, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να επιτυγχάνονται στο νεφρικό ιστό. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις εντοπίζονται στο ήπαρ, στη χοληδόχο κύστη, στους πνεύμονες και στον σπλήνα. Η γενταμικίνη δεν ανιχνεύεται στον εγκεφαλικό και νευρικό ιστό και μετά από παρεντερική χορήγηση δεν παρατηρούνται ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στα οστά κατά τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία. Η γενταμικίνη δεν διεισδύει στον προστάτη.

Μετά από επαναλαμβανόμενες ενέσεις γενταμικίνης, περίπου το 50% των επιτεύξιμων συγκεντρώσεων στο πλάσμα ανιχνεύεται στο αρθρικό, υπεζωκοτικό, περικαρδικό και περιτοναϊκό υγρό. Η διείσδυση της γενταμικίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι ελάχιστη, ακόμη και όταν οι μήνιγγες φλεγμαίνονται (έως και 20% των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα).

Η γενταμικίνη διέρχεται τον πλακούντα. Οι συγκεντρώσεις στο έμβryo ενδέχεται να ανέρχονται στο 30% των μητρικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Μικρές ποσότητες γενταμικίνης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα (όπου οι συγκεντρώσεις είναι το 1/3 εκείνων που ανιχνεύονται στο μητρικό πλάσμα).

Σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος: λιγότερο από 10%.

Έχει αναφερθεί συστηματική απορρόφηση γενταμικίνης και άλλων αμινογλυκοσίδων μετά από τοπική χρήση σε απογυμνωμένο δέρμα και εγκαύματα καθώς και μετά από ενστάλαξη και έκπλυση τραυμάτων, κοιλοτήτων του σώματος και των αρθρώσεων.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η γενταμικίνη δεν μεταβολίζεται στον οργανισμό, αλλά απεκκρίνεται αμετάβλητη σε μικροβιολογικώς ενεργή μορφή κυρίως μέσω των νεφρών με πειραματική διήθηση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι περίπου 2-3 ώρες.

Η σταθερά ποσοστού αποβολής είναι:

1. 0,02 ώρες⁻¹ για ανουρικούς ασθενείς *
2. 0,30 ώρα⁻¹ κανονικά

* Επομένως, σε άτομα με ανουρία η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται, μετά τη συνήθη αρχική δόση, μειώνοντας τις επόμενες δόσεις σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της γενταμικίνης στο πλάσμα.

Στα νεογέννητα βρέφη, ο ρυθμός αποβολής μειώνεται λόγω της ανώριμης νεφρικής λειτουργίας. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής είναι περίπου 8 ώρες σε νεογέννητα βρέφη έως την ηλικία κύησης 26 έως 34 εβδομάδων, σε σύγκριση με περίπου 6,7 ώρες σε νεογέννητα βρέφη με ηλικία κύησης 35 έως 37 εβδομάδων. Κατά συνέπεια, οι τιμές κάθαρσης αυξάνονται από περίπου 0,05 L / h σε νεογέννητα βρέφη με ηλικία κύησης 27 εβδομάδων σε 0,2 L / h σε νεογέννητα βρέφη με ηλικία κύησης 40 εβδομάδων.

Η γενταμικίνη συσσωρεύεται στα σωληνοειδή κύτταρα του νεφρικού φλοιού. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής περίπου των 100 - 150 ωρών προκύπτει από την απελευθέρωση

γενταμικίνης από αυτό το βαθύ διαμέρισμα.

Η απέκκριση δεν εξαρτάται από τη δόση. Πάνω από το 90% της ουσίας απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Μόνο περίπου το 2% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται εξωγενώς σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η συνολική κάθαρση είναι περίπου 0,73 mL / λεπτό⁻¹ / kg⁻¹. Οι συγκεντρώσεις στη χολής είναι γενικά χαμηλές, αντικατοπτρίζοντας την μικρή χολική αποβολή.

Εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής παρατείνεται ανάλογα με το βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Η διατήρηση της συνήθους δοσολογίας οδηγεί σε συσσώρευση. Η γενταμικίνη αιμοκαθαίρεται.

Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής αιμοδιάλυσης, ανάλογα με τη διάρκεια της διάλυσης, το 50 - 80% της γενταμικίνης αφαιρείται από τον ορό. Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι επίσης δυνατή. Σε αυτήν την περίπτωση, ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι μεταξύ 12,5 και 28,5 ωρών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας (IM χορήγηση) σε διάφορα είδη ζώων, παρατηρήθηκαν νεφροτοξικές και ωτοτοξικές επιδράσεις σε υψηλές δόσεις.

Πιθανή μεταλλαξιογόνο και ογκογόνο επίδραση

Η γενταμικίνη δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δράση σε διάφορα συστήματα δοκιμών (in vitro και in vivo).

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα σχετικά με την ογκογόνο επίδραση της γενταμικίνης.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Με τις αμινογλυκοσίδες, υπάρχει πιθανός κίνδυνος βλάβης του έσω ωτός και των νεφρών στο έμβρυο. Υπάρχουν αναφορές βλάβης των νεφρών του εμβρύου σε αρουραίους και ινδικά χοιρίδια μετά τη θεραπεία με γενταμικίνη.

Μειωμένη γονιμότητα

Η γενταμικίνη έδειξε αρνητικές επιδράσεις στο σπέρμα και στην απόπτωση των όρχεων σε αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξεικού οξέος

Μεταδιθειώδες νάτριο (E 223)

Υδροξείδιο του νατρίου 1 N (για ρύθμιση του pH)

Θεικό οξύ 0,5 M (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Τα σκευάσματα γενταμικίνης γενικώς δεν πρέπει να αναμιγνύονται. Συγκεκριμένα, οι παρακάτω ουσίες είναι μη συμβατές για ανάμιξη με διαλύματα σκευασμάτων γενταμικίνης: πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, ερυθρομυκίνη, ηπαρίνες, όξινο ανθρακικό

νάτριο. * Η αραίωση του φαρμάκου εντός του οργανισμού θα αποτρέψει τον κίνδυνο φυσικής και χημικής ασυμβατότητας και θα επιτρέψει στη γενταμικίνη να χορηγείται ταυτόχρονα με τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παραπάνω είτε ως ένεση εφόδου (bolus) εντός του σωλήνα στάγδην χορήγησης, μετά την απαραίτητη έκπλυση, ή με χορήγηση σε ξεχωριστά σημεία. Στην περίπτωση της καρβενικιλίνης, η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται μόνο σε ξεχωριστή θέση.

* Με την προσθήκη των δύο διαλυμάτων μπορεί να απελευθερωθεί διοξείδιο του άνθρακα. Φυσιολογικά το διοξείδιο του άνθρακα αναμένεται να διαλυθεί στο διάλυμα, αλλά υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να σχηματιστούν μικρές φυσαλίδες.

Αυτό ισχύει επίσης για τους συνδυασμούς γενταμικίνης με διαζεπάμη, φουροσεμίδη ή οξική φλεκαϊνίδη.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μετά από αραίωση σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg / mL (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg / mL (5%):

Η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχτεί για 24 ώρες στους 25°C μετά από αραίωση σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (9 mg / mL) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg / mL). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραίωση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

20 mg / mL: Κάθε φύσιγγα 2 mL διαλύματος για ένεση / έγχυση περιέχει 40 mg γενταμικίνης. Τύπου I διαυγείς γυάλινες φύσιγγες.

40 mg / mL: Κάθε φύσιγγα 2 mL διαλύματος για ένεση / έγχυση περιέχει 80 mg γενταμικίνης. Τύπου I διαυγείς γυάλινες φύσιγγες.

80 mg / mL: Κάθε φύσιγγα 2 mL διαλύματος για ένεση / έγχυση περιέχει 160 mg γενταμικίνης. Τύπου I διαυγείς γυάλινες φύσιγγες.

Είναι διαθέσιμες συσκευασίες των 5, 10, 20, 25, 50 ή 100 φύσιγγων και συσκευασίες των 10 (2 x 5), 20 (4 x 5), 25 (5 x 5) ή 50 (5 x 10) φύσιγγων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση και δεν περιέχει αντιμικροβιακούς παράγοντες. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα πρακτικά ελεύθερα σωματιδίων.

Μετά το άνοιγμα, κάθε υπόλοιπο μη χρησιμοποιούμενου διαλύματος δεν πρέπει να αποθηκεύεται και πρέπει να απορρίπτεται αμέσως.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα,

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Noridem Enterprises Limited

Ευαγόρου & Μακαρίου,

Κτίριο Μίτση 3, Γραφείο 115,

1065 Λευκωσία, Κύπρος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Άδ. Κυκλ. στην Ελλάδα:

Αρ. Άδ. Κυκλ. στην Κύπρο:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2020