

VERAPIME**Cefepime****1g/vial - 2g/vial****Κόνις και Διαλύτης για Ενέσιμο Διάλυμα****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Verapime

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε φιαλίδιο VERAPIME περιέχει μονοδραστικό υδροχλωρική κεφεπίμη που αντιστοιχεί σε 1 g ή 2 g κεφεπίμης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις: Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν λοιμώξεις ενηλίκων οφειλόμενες σε μικροοργανισμούς ευαίσθητους στην κεφεπίμη και συγκεκριμένα σηψαιμία, μικροβιαμία και βαριά πνευμονία, επιπλεγμένες και μη επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις της χοληδόχου κύστης. Επίσης στις ενδείξεις περιλαμβάνεται η εμπειρική θεραπεία των εμπύρετων επεισοδίων σε ασθενείς με ουδεροπενία. Στις λοιμώξεις της κοιλίας και γενικά όπου υπάρχει υποψία συνυπαρξης αναερόβιων μικροοργανισμών πρέπει να προστίθεται μία νιτροϊμιδαζόλη ή κλιναμυκίνη. Ομοίως το VERAPIME ενδείκνυται και για παιδιά με τις ανωτέρω λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης και της βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας. Ενδείκνυται επίσης για προεγχειρητική προφύλαξη σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις παχέως εντέρου και ορθού. Λόγω του ευρέως φάσματος της αντιβακτηριακής δράσης του VERAPIME, κατά gram θετικών και gram αρνητικών βακτηρίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μονοθεραπεία πριν από την ταυτοποίηση των μικροοργανισμών που προκαλούν την λοίμωξη. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να παρουσιάσουν μικτές λοιμώξεις από αερόβια και αναερόβια βακτήρια και ειδικότερα εάν υπάρχουν βακτήρια μη ευαίσθητα στην κεφεπίμη. (βλ. Μικροβιολογία) συνιστάται κατά την έναρξη της θεραπείας η συγχορήρηση ενός δραστικού παράγοντα έναντι αναερόβιων βακτηρίων, μέχρι να ταυτοποιηθούν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί. Μόλις γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα, η συγχορήρηση του VERAPIME με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητη ή μη απαραίτητη, ανάλογα με το προφίλ ευαισθησίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Τρόπος χορήγησης: Το VERAPIME μπορεί να χορηγείται ενδοφλεβίως με βραδεία (3-5 λεπτά), ενδοφλέβια ένεση, ή μέσω συσκευής έγχυσης, ή κατευθείαν μέσα στο υγρό έγχυσης (1g, 2g) ή με βραδεία ενδομυϊκή ένεση (1g).

Ενήλικες: Οι συνιστώμενες δοσολογίες, όταν χορηγείται σε μονοθεραπεία (ΕΦ ή ΕΜ) είναι οι ακόλουθες:

ΕΙΔΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ	Δοσολογική Μονάδα	Συχνότητα χορήγησης
Μη επιπλεγμένη πνευμονοφρίτιδα	1g ΕΦ ή ΕΜ	2 φορές ημερησίως
Βαριές νοσοκομειακές λοιμώξεις: Σηψαιμία/Βακτηριαμία, Πνευμονία, Επιπλεγμένες Ουρολοιμώξεις, Λοιμώξεις χοληφόρων Οδών	2g ΕΦ	2 φορές ημερησίως
Βαριές νοσοκομειακές λοιμώξεις οφειλόμενες σε Ψευδομόναδα	2g ΕΦ	3 φορές ημερησίως
Εμπύρετα επεισόδια σε ουδεροπενικούς ασθενείς*	2g ΕΦ	3 φορές ημερησίως

*Η κεφεπίμη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μία αμινογλυκοσίδη ή ένα γλυκοπεπτιδο.

Προεγχειρητική προφύλαξη σε ενήλικες: Η προτεινόμενη δοσολογία για την πρόληψη των λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις παχέως εντέρου και ορθού έχει ως εξής: Εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 2g (χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση, βλέπε 6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χορήγησης) που χορηγείται 60 λεπτά πριν από την επέμβαση. Μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 500mg μετρονιδαζόλης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του VERAPIME. Η δόση της μετρονιδαζόλης θα πρέπει να παρασκευαστεί και να χορηγηθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες επίσημες οδηγίες που αναγράφονται στους φύρους χορήγησης της. Λόγω της ασυμβατότητας της Κεφαπίμης και της μετρονιδαζόλης, οι δύο ουσίες δεν πρέπει να αναμιγνύονται στον ίδιο περιέκτη (βλέπε 6.2 Ασυμβατότητες). Αφού χορηγηθεί η κεφεπίμη συνιστάται να γίνεται έκπτωση της ενδοφλέβιας γραμμής χορήγησης με ένα συμβατό υγρό, πριν από την έγχυση της μετρονιδαζόλης. Εάν η χειρουργική διαδικασία διαρκέσει περισσότερο από 12 ώρες από την ώρα που θα χορηγηθεί η αρχική προφυλακτική δόση του VERAPIME, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί μία δεύτερη δόση του προϊόντος ακολουθούμενη από μετρονιδαζόλη, 12 ώρες μετά την αρχική προφυλακτική δόση.

Παιδιά (ηλικίας 2 μηνών μέχρι 12 ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία)

Συνήθη συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα: Πνευμονία, λοιμώξεις ουροποιητικού: Για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 2 μηνών και με βάρος σώματος ≤ 40 kg: 50 mg/kg κάθε 12 ώρες για 10 ημέρες. Για σοβαρότερες λοιμώξεις, ένα δοσολογικό σχήμα ανά 8 ώρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Σηψαιμία, βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα και εμπειρική θεραπεία εμπύρετων επεισοδίων σε ουδεροπενικούς: Για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 2 μηνών και με βάρος σώματος ≤ 40 kg: 50 mg/kg κάθε 8 ώρες για 7-10 ημέρες. Η εμπειρία από την χορήγηση του VERAPIME σε παιδιατρικούς ασθενείς μικρότερους των 2 μηνών είναι περιορισμένη. Για παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος σώματος > 40 kg, θα πρέπει να χορηγούνται τα δοσολογικά σχήματα που συνιστώνται για τους ενήλικες. (Βλέπε πίνακα δοσολογίας ενηλίκων). Για ασθενείς μεγαλύτερους των 12 χρόνων των οποίων το βάρος είναι ≤ 40 kg, θα πρέπει να χορηγούνται τα δοσολογικά σχήματα για παιδιά με βάρος ≤ 40 kg. Η δοσολογία για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την μέγιστη προτεινόμενη δοσολογία για τους ενήλικες (2 g κάθε 8 ώρες). Η εμπειρία χορήγησης του φαρμάκου ενδομυϊκώς σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη. **Ενήλικες ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η δόση της κεφεπίμης πρέπει να ρυθμίζεται για να αντισταθμίσει τη βραδεία ταχύτητα της αποβολής από τους νεφρούς. Η συνιστώμενη αρχική δόση κεφεπίμης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, θα πρέπει να είναι ίδια όπως και στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συνιστώμενες δόσεις συντήρησης κεφεπίμης σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζονται στον κατωτέρω πίνακα. Όταν είναι γνωστή μόνο η τιμή της κρεατινίνης του ορού (ΚΟ), μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εξίσωση του Cockcroft και Gault για την εκτίμηση της κθάρασης της κρεατινίνης. Η τιμή της ΚΟ πρέπει να αντιπροσωπεύει τη σταθερή κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας: $\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)} = \frac{\text{Βάρος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία})}{[72 \times \text{ΚΟ (mg/dL)}]}$ Η εξίσωση αυτή ισχύει για άρρενες ασθενείς. Για θηλικές ασθενείς, η κθάραση της κρεατινίνης ισοδυναμεί προς το 0,85 φορές την τιμή κθάρασης της κρεατινίνης, όπως υπολογίσθηκε παραπάνω για τους άρρενες ασθενείς.

Δόση Συντήρησης σε ενήλικες με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Συνιστώμενες δόσεις συντήρησης			
	(Συνήθης δόση, δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή)			
>60	2g / 8ώρες	2g / 12ώρες	1g / 12ώρες	500mg / 12ώρες
30-60	2g / 12 ώρες	2g / 24 ώρες	1g / 24 ώρες	500mg / 12 ώρες
11-29	2g / 24 ώρες	1g / 24 ώρες	500mg / 24 ώρες	500mg / 24 ώρες
≤ 11	1g / 24 ώρες	500mg / 24 ώρες	250mg / 24 ώρες	250mg / 24 ώρες
Αιμοκάθα	500mg / 24	500mg / 24	500mg / 24 ώρες	500mg / 24

ρση*	ώρες	ώρες	ώρες
------	------	------	------

*Φαρμακοκινητικό μοντέλο δείχνει ότι μειωμένη δόση για τους ασθενείς αυτούς είναι απαραίτητη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν κεφεπίμη και ταυτόχρονα κάνουν αιμοκάθαρση, θα πρέπει να ρυθμίζουν τη δοσολογία ως εξής: 1g δόση εφόδου την πρώτη ημέρα θεραπείας με κεφεπίμη και 500 mg την ημέρα, τις επόμενες ημέρες. Τις ημέρες που γίνεται η αιμοκάθαρση, η κεφεπίμη θα πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση. Όπου τούτο είναι δυνατό, η κεφεπίμη θα πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση: Σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, περίπου το 68% της ολικής ποσότητας της κεφεπίμης που εμπίπτει στο σώμα κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης, αποβάλλεται κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης 3 ωρών. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτονική κθάραση, το VERAPIME μπορεί να χορηγείται στις ίδιες συνιστώμενες δόσεις για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δηλαδή 500 mg, 1 g ή 2 g ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης, αλλά ανά 48ωρα διαστήματα. **Παιδιά με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:** Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τους παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή όμως η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης σε αυτούς είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, προτείνεται να ακολουθεί η απέκκριση από τους νεφρούς είναι η πρωταρχική οδός απέκκρισης της κεφεπίμης στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε Φαρμακοκινητικές ιδιότητες), δια τούτο σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 μηνών έως 12 χρόνων με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

Όπως φαίνεται στον πίνακα για τους ενήλικες ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η ίδια αύξηση στο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων και/ή ελάττωση στη δόση θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Όταν μόνο η κρεατινίνη του ορού (ΚΟ) είναι γνωστή, η κθάραση της κρεατινίνης μπορεί να υπολογίζεται με βάση τον ένα από τους δύο ακόλουθους τύπους:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73m²) = [0,55 x Ύψος (cm)] / [Κρεατινίνη ορού (mg/dl)]

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73m²) = [0,52 x Ύψος (cm)-3,6] / [Κρεατινίνη ορού (mg/dl)]

Ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

4.3 Αντενδείξεις: Γνωστή αλλεργία στην κεφεπίμη, στις κεφαλοσπορίνες, στις πενικιλίνες, σε άλλα λακταμικά αντιβιοτικά ή στην L-αργινίνη που είναι έκδοχο του προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας άλλες μειωμένη αποβολή ούρων λόγω νεφρικής ανεπάρκειας (κθάραση κρεατινίνης ≤ 60 ml/min), ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να καταστρέψουν τη νεφρική λειτουργία, η δόση του VERAPIME θα πρέπει να ρυθμίζεται ώστε να αντισταθμίσει το βραδύτερο ρυθμό της αποβολής από τους νεφρούς. Επειδή υψηλές και παρατεταμένες συγκεντρώσεις αντιβιοτικού στον ορό μπορεί να εμφανισθούν με κανονικές δόσεις σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις οι οποίες μπορεί να καταστρέψουν τη νεφρική λειτουργία, η δόση συντήρησης θα πρέπει να μειώνεται όταν η κεφεπίμη χορηγείται στους ασθενείς αυτούς. Η μετέπειτα θεραπεία θα πρέπει να προσδιορίζεται από το βαθμό της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, από τη σοβαρότητα της λοίμωξης και από την ευαισθησία του μικροοργανισμού που προκάλεσε τη λοίμωξη. (βλέπε Δοσολογία και Κλινική Φαρμακολογία). Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας μετά την έγκριση, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: εγκαρλοπάθεια (διαταραχές της συνείδησης, περιλαμβανομένων σύγχυσης, παραισθησίας, λήθαργου και κώματος), μυϊκός κλόνος, σπασμοί (περιλαμβανομένων της επιληψίας χωρίς σπασμούς) και/ή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που έλαβαν δόσεις VERAPIME που ήταν μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες. Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα νεφροτοξικότητας εξαλείφονταν μετά τη διακοπή της κεφεπίμης και/ή μετά την αιμοκάθαρση, ωστόσο σε μερικές περιπτώσεις είχαν αναταραχθεί έκβαση. Η εμφάνιση οποιασδήποτε αλλεργικής αντίδρασης απαιτεί τη διακοπή της θεραπείας. Όταν πρόκειται να χρησιμοποιούνται κεφαλοσπορίνες ένα πλήρες αναμνηστικό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή. Λόγω πιθανής διασταυρούμενης αλλεργικής αντίδρασης μεταξύ των πενικιλινών και των κεφαλοσπορινών στο 5% το 10% των περιπτώσεων, οι κεφαλοσπορίνες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς ευαίσθητους στις πενικιλίνες (βλ. και Αντενδείξεις). Στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών από την πρώτη δόση είναι απαραίτητη. Η χρήση των κεφαλοσπορινών αντενδεδεικνύεται απολύτως σε ασθενείς με ιστορικό άμεσης αλλεργικής αντίδρασης στις κεφαλοσπορίνες. Εφόσον υπάρχει οποιοδήποτε αμφιβολία, είναι απαραίτητο ο γιατρός να παρίσταται στο πλευρό του ασθενούς κατά την πρώτη χορήγηση για να αντιμετωπίσει θεραπευτικά οποιαδήποτε πιθανή αλλεργική αντίδραση. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να απαιτήσουν χορήγηση επινεφρίνης ή άλλη υποστηρικτική θεραπεία. Ψευδομυβραννώδης κολίτιδα έχει εμφανισθεί με όλα τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, περιλαμβανομένης και της κεφεπίμης. Συνεπώς είναι σημαντικό να εξετάζεται αυτή η διάγνωση σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια κατά την διάρκεια θεραπείας με αντιβιοτικά. Ήπιες περιπτώσεις κολίτιδας μπορεί να αντιμετωπιστούν μόνο με την διακοπή της θεραπείας. Ενδομέσου βαρύτητας ή σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να απαιτήσουν ειδική αντιμετώπιση. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά εάν μαζί με το VERAPIME χορηγούνται δυναμικά νεφροτοξικά φάρμακα, όπως αμινογλυκοσίδες ή διουρητικά. Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η χορήγηση του VERAPIME, μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών. Εάν εμφανισθεί επιλοίμωξη κατά την θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Από τους περισσότερους από 6.400 ενήλικες που έλαβαν VERAPIME σε κλινικές μελέτες, το 35% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και το 16% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Σε κλινικές μελέτες, όταν οι ηλικιωμένοι ασθενείς έλαβαν την συνήθη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες, η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη ηλικιωμένους ενήλικες ασθενείς, εκτός και οι ασθενείς είχαν νεφρική ανεπάρκεια. Υπήρξε μία μικρή επιπλοκή στον χρόνο ημισίαιας ζωής και μειωμένες τιμές νεφρικής κθάρασης σε σύγκριση με εκείνες που παρουσιάζονται σε νεότερα άτομα. Συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας, εάν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η κεφεπίμη είναι γνωστό ότι αποβάλλεται εκκταμένα από τους νεφρούς και ο κίνδυνος τοξικών αντιδράσεων από το φάρμακο αυτό είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει η επιλογή της δόσης να γίνεται με προσοχή και θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (βλέπε Προειδοποιήσεις, Ανεπιθύμητες Ενέργειες και Κλινική Φαρμακολογία). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένων της εγκαρλοπάθειας (διαταραχές συνείδησης, περιλαμβανομένων της σύγχυσης, παραισθησίας, λήθαργου και κώματος), μυϊκός κλόνος, σπασμοί (περιλαμβανομένης της επιληψίας χωρίς σπασμούς), και/ή νεφρική ανεπάρκεια εμφανίσθηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε η συνήθης δόση κεφεπίμης (βλέπε Προειδοποιήσεις και Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Θετική αντίδραση Coombs, χωρίς ένδειξη αιμόλυσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με VERAPIME δύο φορές ημερησίως. Επειδή μπορεί να προκύψει ψευδής θετική αντίδραση κατά την δοκιμασία των ούρων για σάκχαρο, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι ποσοτικής ανάλυσης οξειδάσης της γλυκόζης.

4.6 Κύση και γαλουχία: Μελέτες αναπαραγωγής σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια δεν οδήγησαν σε ενδείξεις βλάβης στο έμβρυο. Δεν υπάρχουν αρκετές και καλώς ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής στα ζώα δεν προβλέπουν πάντοτε την ανθρώπινη ανταπόκριση, αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης μόνο εάν υπάρχει απόλυτος ανάγκη. Η κεφεπίμη απεκκρίνεται σε πολύ μικρές ποσότητες με το μητρικό γάλα. Επομένως, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του VERAPIME σε μητέρες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση VERAPIME στην ικανότητα οδήγησης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Το VERAPIME γενικά είναι καλά ανεκτό. Σε κλινικές μελέτες (με 5.598 ασθενείς), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστροεντερικά συμπτώματα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ότι είναι, ή βέβαιον, ή πιθανόν ή δυσνόταν να συνδυάζονται με το VERAPIME αναφέρονται κατωτέρω: Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενδοφλέβιας έγχυσης εμφανίσθηκαν σε συχνότητα 5,2% των ασθενών. Αυτές οι αντιδράσεις περιελάμβαναν φλεβίτιδα (2,9%) και φλεγμονή (0,1%). Η ενδομυϊκή χορήγηση του VERAPIME ήταν πολύ καλά ανεκτή με ποσοστό 2,6% των ασθενών να εμφανίζουν φλεγμονή ή πόνο στο σημείο της ένεσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίσθηκαν σε συχνότητα $>0,1\%$ - 1,0% (εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά) ήταν: Υπερευαισθησία: εξάνθημα (1,8%), κνησμός, κνίδωση **Γαστροεντερικό σύστημα:** ναυτία, έμετος, στοματική μονιλίαση, διάρροια (1,2%), κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ψευδομυβραννώδους κολίτιδας) **Κεντρικό νευρικό σύστημα:** κεφαλαλγία **Άλλες:** πυρετός, κολπίτιδα, ερύθημα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίσθηκαν σε συχνότητα 0,05% - 0,1% ήταν: επιγαστρικό άλγος, δυσκοιλιότητα, αγγειοδιαστολή, δύσπνοια, ζάλη, παραισθησίες, γεννητικός κνησμός, αλλοίωση γεύσεως, ρίγη και μη ειδική μονιλίαση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίσθηκαν σε συνδυασμό <0,05% ήταν:

αναφυλαξία και επιληπτικές κρίσεις. Οι διαταραχές στις εργαστηριακές μετρήσεις που παρουσιάστηκαν κατά την διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με φυσιολογικές αρχικές τιμές ήταν παροδικές. Οι διαταραχές που εμφανίσθηκαν σε συνδυασμό μεταξύ 1% και 2% (εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά) ήταν: αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (3,6%), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (2,5%), της αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χοληρυθρίνης, αναιμία, ημωσινοφιλία, παράταση του χρόνου προθρομβίνης, του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (2,8%) και θετική δοκιμασία Coombs χωρίς αιμόλυση (18,7%). Παροδικές αυξήσεις του αζώτου της ουρίας στο αίμα και/ή της κρεατινίνης του ορού και παροδική θρομβοκυτοπενία παρατηρήθηκε στο 0,5% μέχρι 1% των ασθενών. Επίσης παρατηρήθηκε παροδική λευκοπενία και ουδετεροπενία (<0,5%). **Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:** Όπως και με μερικά άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αναφέρθηκαν: εγκαυματοπάθεια, (διαταραχές συνείδησης περιλαμβανομένων σύγχυσης, παραισθήσεων, λήθαργου και κόπωσης), σπασμοί, μυοκλονικοί σπασμοί, και/ή νεφρική ανεπάρκεια. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίοι ελάμβαναν δόσεις που υπερβίβαντο τις συστάσεις (βλέπε επίσης Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση). Λόγω της μη ελεγχόμενης φύσης των μεμονωμένων αυτών αναφορών δεν έχει προσδιορισθεί απολυτική συσχέτιση των συμβάντων αυτών με το VERAPIME. Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, έχουν αναφερθεί, αναφυλαξία περιλαμβανομένων: αναφυλακτικό σοκ, παροδική λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκινοκυτταραιμία, και θρομβοκυτοπενία. Αν και δεν έχουν παρουσιασθεί με το VERAPIME, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και αλλαγές στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων έχουν αναφερθεί για άλλα αντιβιοτικά της ομάδας των κεφαλοσπορινών: σύνδρομο Stevens-Johnson, πολυμόρφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, τοξική νεφροπάθεια, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, αιμορραγία, ψευδώς θετικές δοκιμασίες γλυκόζης στα ούρα. **Παιδιατρικοί ασθενείς:** Το προφίλ ασφαλείας του VERAPIME στα νήπια και παιδιά είναι όμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που θεωρήθηκε ότι συνδέεται με το VERAPIME ήταν το εξάνθημα.

4.9 Υπερδοσολογία: Σε περιπτώσεις λήψης μεγάλης δόσης, ειδικά σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η αιμοκάθαρση θα βοηθήσει στην απομάκρυνση της κεφεπίμης από το σώμα. Η περιτοναϊκή κάθαρση δεν έχει αξία στην περίπτωση αυτή. Μη εκούσια υπερδοσολογία μπορεί να εμφανισθεί εάν μεγάλες δόσεις χορηγηθούν σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλέπε: Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης, Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη Χρήση και Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Κωδικός ATC: J01DA24

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες: Η κεφεπίμη είναι κεφαλοσπορίνη δ' γενεάς με πολύ ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα δράσης, ανθεκτική στην πλειοψηφία των πενικιλινάσων. Επιπροσθέτως έχει μικρή συγγένεια δέσμευσης προς τις β-λακταμάσες.

Αντιμικροβιακή δραστηριότητα: Συνώνυμο ευαισθησία είδη: *Staphylococci* ευαίσθητοι στην μεθικιλίνη, *P. Aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. mirabilis*, *S. vulgaris*, *M. Morganii*, *Providencia*, *C. diversus*, *K. oxytoca*, *Serratia*, *Enterobacter**, *C. freundii**, *Streptococci*, ευαίσθητοι στην πενικιλίνη *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria*, *B. catarrhalis*, *Peptostreptococcus*, *C. perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*.

*Επί το παρόντος δεν υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες να εκτιμήσουν την δράση της κεφεπίμης όσον αφορά ειδικές λοιμώξεις που προκαλούνται από υποκατηγορίες των παραπάνω ειδών, τα οποία είναι ευαίσθητα στην κεφεπίμη *in vitro* και τα οποία είναι ανθεκτικά στην κεφαζοξίμη ή και την κεφαζιόλημη (υπερπαραγωγών κεφαλοσπορινάσων). **Ανθεκτικά είδη:** *Enterococci*, *Listeria*, *Staphylococci* ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη, *P. ceracia*, *X. maltophilia*, *C. difficile* και *Gram-αρνητικά* ανθεκτικοί *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.*, και άλλα μη απορρογόντα gram-θετικά στελέχη. **Είδη με ποικίλο βαθμό ευαισθησία:** *S. pneumoniae* (με ελαττωμένη ευαισθησία ή ανθεκτικοί στην πενικιλίνη), *A. baumannii*. Ο αυξανόμενος αριθμός των λοιμώξεων από πνευμονιόκοκκο έχει ελαττώσει την ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC < 0,12 μg/ml). Αυτή η ελάττωση αφορά όλες τις β-λακταμάσες σε ποικίλο βαθμό και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν θεραπεύεται μηνιγγίτις, λόγω της σοβαρότητας της παθώσεως, και στη θεραπεία της οξείας μέσης ωτίτιδος, όπου η συχνότητα εμφάνισης στελεχών με ελαττωμένη ευαισθησία μπορεί να υπερβαίνει το 20%.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης είναι γραμμική για τα δοσολογικά όρια 250mg – 2g (ΕΦ) και 500 mg – 2 g (ΕΜ).

Απορρόφηση: Μετά την ΕΜ χορήγηση, η απορρόφηση είναι ταχεία και πλήρης. **Κατανόμη:** Οι μέσες συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε υγιείς άρρνες ενήλικες ύστερα από μία εφάπαξ 30λεπτη ΕΦ έγχυση δόσης 250mg, 500mg, 1g και 2g ή μετά από εφάπαξ ΕΜ ένεση δόσης 500mg, 1g και 2g συνοψίζονται στον επόμενο πίνακα:

Μέσες Συγκεντρώσεις κεφεπίμης στο Πλάσμα (μg/ml) σε υγιείς άρρνες ενήλικες							
Δόση	0,5 ώρα	1,0 ώρα	2,0 ώρες	4,0 ώρες	8,0 ώρες	12 ώρες	
250mg ΕΦ	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1	
500mg ΕΦ	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2	
1g ΕΦ	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6	
2g ΕΦ	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1	
500mg ΕΜ	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7	
1g ΕΜ	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4	
2g ΕΜ	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3	

Οι συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στους ιστούς και τα υγρά του σώματος περιγράφονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μέσες συγκεντρώσεις κεφεπίμης στους ιστούς και τα υγρά του σώματος σε υγιείς άρρνες ενήλικες			
Ιστούι ή υγρά	Δόση/Όδος χορήγησης	Μέσος χρόνος λήψης δείγματος μετά τη δόση (ώρες)	Μέση συκέντρωση ιστών (μg/g) υγρών σώματος (μg/ml)
Ούρα	500mg ΕΦ	0-4	292
	1g ΕΦ	0-4	926
	2g ΕΦ	0-4	3.120
Χολή	2g ΕΦ	9,4	17,8
Περιτοναϊκό υγρό	2g ΕΦ	4,4	18,3
Μεσοκυττάριο υγρό	2g ΕΦ	1,5	81,4
Βρογχικός βλεννογόνο	2g ΕΦ	4,8	24,1
Πτύελα	2g ΕΦ	4,0	7,4
Προστάτης	2g ΕΦ	1,0	31,5
Σκωληκοειδής Απόφραση	2g ΕΦ	5,7	5,2
Χοληδόχος κύστη	2g ΕΦ	8,9	11,9

Η κατανομή της κεφεπίμης στους ιστούς δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις στο δοσολογικό πλαίσιο των 250mg – 2g. Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη φάση της σταθερής κατάστασης είναι 18 λίτρα. Ο χρόνος ημιαιόλυσης της κεφεπίμης είναι 2 ώρες κατά

μέσο όρο. Δεν υπάρχουν ενδείξεις άθροισης σε άτομα στα οποία χορηγήθηκαν 2 ΕΦ κάθε 8 ώρες για χρονικό διάστημα 9 ημερών. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι < 19% και είναι ανεξάρτητη της συκέντρωσης της κεφεπίμης στον ορό. **Μεταβολισμός:** Η κεφεπίμη υφίσταται ελάχιστο μεταβολισμό. Μετατρέπεται σε N-οξείδιο της N-μεθυλοπυρρολιδίνης που απεκκρίνεται στα ούρα σε ποσότητα που αντιστοιχεί στο 7% της δόσης που χορηγήθηκε. **Αποβολή:** Η μέση ολική κάθαρση είναι 120 ml/min. Η μέση νεφρική κάθαρση της κεφεπίμης είναι 110 ml/min. Αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από την νεφρική οδό, κατά κύριο λόγο με σπειραματική διήθηση. Σε ποσοστό 85% της δόσης που χορηγήθηκε ανευρίσκεται αναλλοίωτη στα ούρα. Μετά από χορήγηση δόσης 500mg ΕΦ, οι συγκεντρώσεις της κεφεπίμης δεν ανιχνεύονται πλέον μετά από 12 ώρες στο πλάσμα και μετά από 16 ώρες στα ούρα. Η μέση συκέντρωση στα ούρα 12-16 ώρες μετά την ένεση είναι 17,8 μg/ml. Μετά από τη χορήγηση 1 ή 2 g ΕΦ, οι μέσες συγκεντρώσεις στα ούρα είναι 26,5 και 28,8 μg/ml, αντίστοιχα, μετά από 12-24 ώρες. Δεν ανιχνεύονται πλέον επίπεδα στο πλάσμα μετά από 24 ώρες.

Υπερήλικες Ασθενείς: Μελετήθηκε η κατανομή της κεφεπίμης σε υπερήλικες ασθενείς (ηλικίας > 65 ετών). Διαπιστώθηκε ότι προσαρμογή της δοσολογίας δεν χρειάζεται να γίνει σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους, αν η νεφρική λειτουργία είναι ελαττωμένη. **Ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια:** Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια που τους χορηγήται εφάπαξ δόση 1g. Επομένως, προσαρμογή της δοσολογίας δεν απαιτείται. **Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια:** Μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας έδειξαν σημαντική παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ νεφρικής κάθαρσης της κεφεπίμης και κάθαρσης της κρεατινίνης στους ασθενείς με ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής σε ασθενείς υποβαλλόμενους σε αιμοκάθαρση (αιμοκάθαρση ή συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή διύλιση) είναι 13-17 ώρες. **Παιδιατρικοί ασθενείς:** Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 2 μηνών μέχρι 16 ετών, οι οποίοι έλαβαν 50mg/kg δόσεις με ενδοφλέβια έγχυση ή ενδομυϊκή χορήγηση. Οι πολλαπλές δόσεις χορηγήθηκαν κάθε 8 ή 12 ώρες για τουλάχιστον 48 ώρες. Οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της κεφεπίμης μετά την πρώτη δόση ήταν όμοιες με εκείνες στη σταθερή κατάσταση, με μόνο ελαφρά συσσώρευση παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στο πλάσμα της τάξεως των 68 mcg/ml παρουσιάστηκαν σε διάμεσο χρόνο 0,75 ωρών. Η μέση ελάχιστη συκέντρωση μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε σταθερή κατάσταση ήταν 6,0 mcg/ml σε 8 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν κατά μέσον όρο 82% μετά από ενδομυϊκή χορήγηση. Άλλες φαρμακοκινητικές παραμέτροι σε νήπια και παιδιά δεν ήταν διαφορετικές σύμφωνα με μετρήσεις που έγιναν μεταξύ πρώτης δόσης και σταθερής κατάστασης, ανεξάρτητα από το δοσολογικό σχήμα (μεσοδιαστήματα 12 ή 8 ωρών). Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ασθενών με διαφορετικές ηλικίες ή μεταξύ αρρένων ή θηλέων ασθενών. Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση, η ολική κάθαρση ήταν κατά μέσο όρο 3,3 ml/min/kg και ο μέσος όγκος κατανομής 0,3 L/kg. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 1,7 ώρες. Η μέση ανάκτηση στα ούρα αναλλοίωτης κεφεπίμης ήταν 60,4% της χορηγηθείσας δόσης και η νεφρική κάθαρση ήταν η βασική οδός αποβολής κατά μέσο όρο 2,0 ml/min/kg. Οι συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαίνονται στον κατωτέρω πίνακα.

Μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (PL) και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) της κεφεπίμης και ο λόγος CSF/PL στα νήπια και παιδιά*

Χρόνος δειγματοληψίας (hr)	N	Συκέντρωση στο πλάσμα (mcg/ml)	Συκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) (mcg/ml)	Λόγος CSF/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

*Οι ασθενείς ήταν ηλικίας από 3,1 μηνών μέχρι 14,7 ετών, με μέση (SD) ηλικία 2,9 (3,9) έτη. Ασθενείς με υποψία λοιμώξης στο κεντρικό νευρικό σύστημα έλαβαν θεραπεία με 50mg/kg κεφεπίμης, με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 5-20 min κάθε 8 ώρες. Δείγματα από το πλάσμα και από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ελήφθησαν από επιλεγμένους ασθενείς σε χρόνους δειγματοληψίας σχετικούς με το τέλος της έγχυσης τις ημέρες 2 ή 3 της θεραπείας με κεφεπίμη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια
Δεν υπάρχουν προκλινικά ευρήματα ασφάλειας κλινικής σημασίας για το συνταγογραφούμενο ιατρό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- 6.1 Κατάλογος Εκδόχων :** L-Arginine, Διαλύτης: Water for injections
- 6.2 Ασυμβατότητες**
Να μην αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια σύριγγα ή φιάλη έγχυσης.
- 6.3 Διάρκεια ζωής:** Αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία
- 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι σταθερό σε θερμοκρασία ψυγείου (2°C -8°C) για 24 ώρες ή 12 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.
- 6.5 Φύση και συστατικά του περιεκτίτα:** Κουτί με 1 φιαλίδιο των 1g και 2g και 1 φύσιγγα διαλύτη των 3 και 10ml αντίστοιχα ανά περιεκτικότητα.
- 6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χορήγησης: Ενδοφλέβια χορήγηση:** Το VERAPIME μπορεί να ανασυσταθεί με νερό για ενέσεις ή οποιοδήποτε άλλο συμβατό διαλύτη. (Βλέπε παράγραφο 'Συμβατότητα' που ακολουθεί).

Όγκοι για ανασύσταση πριν από τη χορήγηση:			
Μέγεθος φιαλιδίου	Όγκος προστιθέμενου διαλύματος (ml)	Διαθέσιμος όγκος (κατά προσέγγιση) (ml)	Συκέντρωση (κατά προσέγγιση) (mg/ml)
1g ΕΜ	3,0	4,4	240
1g ΕΦ	10,0	11,4	90
2g ΕΦ	10,0	12,8	160

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα για ενδοφλέβια χορήγηση μπορούν να χορηγηθούν κατ' ευθείαν με βραδεία ενδοφλέβια ένεση (σε 3 έως 5 λεπτά) ή μέσω της συσκευής έγχυσης ή κατευθείαν μέσα στο υγρό έγχυσης. **Ενδομυϊκή χορήγηση:** η ανασύσταση 1 g VERAPIME γίνεται με απαστερωμένο ενέσιμο ύδωρ ή με διάλυμα υδροχλωρικής λιδοκαΐνης 0,5% ή 1%. **Συμβατότητα:** Το VERAPIME είναι συμβατό με τους ακόλουθους διαλύτες και διαλύματα: χλωριούχο νάτριο 0,9% (με ή χωρίς γλυκόζη 5%), γλυκόζη 5% ή 10%, διάλυμα Ringer γαλακτικού νατρίου (με ή χωρίς γλυκόζη 5%), M/6 διάλυμα γαλακτικού νατρίου. Το VERAPIME μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα αντιβιοτικά, υπό τον όρο να μη χρησιμοποιηθεί η ίδια σύριγγα, ή η ίδια συσκευή έγχυσης, ή το ίδιο σημείο ένεσης. Όπως και με άλλες κεφαλοσπορίνες, το διάλυμα μετά την ανασύσταση μπορεί να λάβει κίτρινη χροιά όμως δεν σημαίνει απώλεια της δραστηριότητας.

- 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
DEMO ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων
21^ο χλμ Εθνικής, Οδού Αθηνών – Λαμίας14568 Κρουσέρι, Αθήνα
Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587
- 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:**
Verapime 1 & 2 g/vial: 29-11-2005
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 02/2011

