**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Amoxil 500 mg καψάκια, σκληρά

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τριϋδρική αμοξυκιλλίνη που ισοδυναμεί με 500 mg αμοξυκιλλίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Καψάκια, σκληρά

Καψάκια κίτρινου και κόκκινου χρώματος με τυπωμένα τα διακριτικά 'GS JVL'.

**4. Κλινικές πληροφορίες**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Amoxil ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1):

* Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα
* Οξεία μέση ωτίτιδα
* Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα
* Οξείς παροξυσμοί χρόνιας βρογχίτιδας.
* Εξωνοσοκομειακή πνευμονία
* Οξεία κυστίτιδα
* Ασυμπτωματική βακτηριουρία στην κύηση
* Οξεία πυελονεφρίτιδα
* Τυφοειδής και παρατυφοειδής πυρετός
* Απόστημα των οδόντων με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα
* Λοιμώξεις σε προθέσεις αρθρώσεων
* Εκρίζωση *Helicobacter pylori*
* Νόσος Lyme

Το Amoxil επίσης ενδείκνυται για προφύλαξη έναντι της ενδοκαρδίτιδας

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με την κατάλληλη χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Για την επιλογή της δόσης Amoxil για τη θεραπεία μιας μεμονωμένης λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

* Τα αναμενόμενα παθογόνα και η πιθανή ευαισθησία τους σε αντιβακτηριακούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4)
* Η σοβαρότητα και η εστία της λοίμωξης
* Η ηλικία, το σωματικό βάρος και η νεφρική λειτουργία του ασθενούς, όπως παρουσιάζεται παρακάτω

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται με βάση τον τύπο της λοίμωξης και την ανταπόκριση του ασθενούς και, γενικά, θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχύτερη. Για ορισμένες λοιμώξεις απαιτούνται μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4 για την παρατεταμένη θεραπεία).

**Ενήλικες και παιδιά ≥40 kg**

| ***Ένδειξη\**** | ***Δόση\**** |
| --- | --- |
| Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα | 250 mg έως 500 mg ανά 8 ώρες ή 750 mg έως 1 g ανά 12 ώρες  Για σοβαρές λοιμώξεις, 750 mg to 1 g ανά 8 ώρες  Η οξεία κυστίτιδα μπορεί να αντιμετωπιστεί με 3 g δις ημερησίως για μία ημέρα |
| Ασυμπτωματική βακτηριουρία στην κύηση |
| Οξεία πυελονεφρίτιδα |
| Απόστημα των οδόντων με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα |
| Οξεία κυστίτιδα |
| Οξεία μέση ωτίτιδα | 500 mg ανά 8 ώρες, 750 mg έως 1 g ανά 12 ώρες  Για σοβαρές λοιμώξεις, 750 mg to 1 g ανά 8 ώρες για 10 ημέρες |
| Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα |
| Οξείς παροξυσμοί χρόνιας βρογχίτιδας |
| Εξωνοσοκομειακή πνευμονία | 500 mg έως 1 g ανά 8 ώρες |
| Τυφοειδής και παρατυφοειδής πυρετός | 500 mg έως 2 g ανά 8 ώρες |
| Λοιμώξεις σε προθέσεις αρθρώσεων | 500 mg έως 1 g ανά 8 ώρες |
| Προφύλαξη έναντι της ενδοκαρδίτιδας | 2 g από το στόμα, εφάπαξ δόση 30-60 λεπτά πριν από τη διαδικασία |
| Εκρίζωση *Helicobacter pylori* | 750 mg έως 1 g δις ημερησίως σε συνδυασμό με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (π.χ., ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη) και ένα άλλο αντιβιοτικό (π.χ., κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη) για 7 ημέρες |
| Νόσος Lyme (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πρώιμο στάδιο: 500 mg έως 1 g ανά 8 ώρες έως μέγιστη δόση 4 g/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για 14 ημέρες (10-21 ημέρες)  Όψιμο στάδιο (συστηματική συμμετοχή): 500 mg έως 2 g ανά 8 ώρες έως μέγιστη δόση 6 g/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για 10-30 ημέρες |
| \*Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία για κάθε ένδειξη | |

**Παιδιά < 40 kg**

Τα παιδιά μπορούν να αντιμετωπιστούν με καψάκια, διασπειρόμενα δισκία, εναιωρήματα ή φακελίσκους Amoxil.

Για παιδιά ηλικίας κάτω των έξι μηνών, συνιστάται το Εναιώρημα Amoxil για Παιδιατρικούς Ασθενείς.

Σε παιδιά βάρους 40 kg και άνω θα πρέπει να χορηγείται η δοσολογία που χρησιμοποιείται στους ενήλικες.

*Συνιστώμενες δόσεις:*

|  |  |
| --- | --- |
| **Ένδειξη+** | **Δόση+** |
| Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα | 20 έως 90 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις\* |
| Οξεία μέση ωτίτιδα |
| Εξωνοσοκομειακή πνευμονία |
| Οξεία κυστίτιδα |
| Οξεία πυελονεφρίτιδα |
| Απόστημα των οδόντων με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα |
| Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα | 40 έως 90 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις\* |
| Τυφοειδής και παρατυφοειδής πυρετός | 100 mg/kg/ημέρα σε τρεις διαιρεμένες δόσεις |
| Προφύλαξη έναντι της ενδοκαρδίτιδας | 50 mg/kg από το στόμα, εφάπαξ δόση 30-60 λεπτά πριν από τη διαδικασία |
| Νόσος Lyme (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πρώιμο στάδιο: 25 έως 50 mg/kg/ημέρα σε τρεις διαιρεμένες δόσεις για 10-21 ημέρες  Όψιμο στάδιο (συστηματική συμμετοχή): 100 mg/kg/ημέρα σε τρεις διαιρεμένες δόσεις για 10-30 ημέρες |
| +Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία για κάθε ένδειξη  \*Τα δις ημερησίως δοσολογικά σχήματα θα πρέπει να εξετάζονται μόνο όταν η δόση είναι ανώτερης κλίμακας. | |

**Ηλικιωμένοι**

Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

**Νεφρική δυσλειτουργία**

| **GFR (ml/λεπτό)** | **Ενήλικες και παιδιά ≥ 40 kg** | **Παιδιά ≤ 40 kg#** |
| --- | --- | --- |
| **Μεγαλύτερος από 30** | δεν απαιτείται προσαρμογή | δεν απαιτείται προσαρμογή |
| **10 έως 30** | μέγιστη δόση 500 mg δις ημερησίως | 15 mg/kg δις ημερησίως  (μέγιστη δόση 500 mg/ δις ημερησίως) |
| **Μικρότερος από 10** | μέγιστη δόση 500 mg/ημέρα | 15 mg/kg ως εφάπαξ ημερήσια δόση (μέγιστη δόση 500 mg) |
| # Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι προτιμότερη η παρεντερική θεραπεία. | | |

*Σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση*

Η αμοξυκιλλίνη μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με την αιμοδιύλιση.

|  | **Αιμοδιύλιση** |
| --- | --- |
| **Ενήλικες και παιδιά άνω των 40 kg** | 500 mg κάθε 24 ώρες  Πριν από την αιμοδιύλιση θα πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον δόση των 500 mg. Για την αποκατάσταση των επιπέδων του φαρμάκου στην κυκλοφορία, θα πρέπει να χορηγείται άλλη μία δόση των 500 mg μετά την αιμοδιύλιση. |
| **Παιδιά κάτω των 40 kg** | 15 mg/kg/ημέρα ως άπαξ ημερήσια δόση (μέγιστη δόση 500 mg).  Θα πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον δόση των 15 mg/kg πριν από την αιμοδιύλιση. Για την αποκατάσταση των επιπέδων φαρμάκου στην κυκλοφορία, θα πρέπει να χορηγείται άλλη μία δόση των 15 mg/kg μετά την αιμοδιύλιση. |

*Σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή διάλυση*Μέγιστη δόση αμοξυκιλλίνης 500 mg/ημέρα.

**Ηπατική δυσλειτουργία**

Χορήγηση με προσοχή και έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Τρόπος χορήγησης

Το Amoxil προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Η απορρόφηση του Amoxil δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει παρεντερικά σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις για το ενδοφλέβιο σκεύασμα και να συνεχιστεί με ένα σκεύασμα λαμβανόμενο από το στόμα.

Καταπιείτε το καψάκιο με νερό χωρίς να το ανοίξετε.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε πενικιλλίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό σοβαρής, άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) σε άλλον παράγοντα βήτα-λακτάμης (π.χ., κεφαλοσπορίνη, καρβαπενέμη ή μονοβακτάμη).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Πριν από την έναρξη θεραπείας με αμοξυκιλλίνη, θα πρέπει να γίνει προσεκτική διερεύνηση αναφορικά με προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες, στις κεφαλοσπορίνες, ή σε άλλους παράγοντες βήτα-λακτάμης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με πενικιλίνη. Αυτές οι αντιδράσεις είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σε άτομα που έχουν ιστορικό υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη και σε ατοπικά άτομα. Εάν παρουσιαστεί μια αλλεργική αντίδραση, η θεραπεία με αμοξυκιλλίνη πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.

Μη ευαίσθητοι μικροοργανισμοί

Η αμοξυκιλλίνη δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λοίμωξης, εκτός εάν το παθογόνο έχει ήδη καταγραφεί και είναι γνωστή η ευαισθησία του ή εάν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το παθογόνο να είναι κατάλληλο για θεραπεία με αμοξυκιλλίνη (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση θεραπείας ασθενών με λοιμώξεις του ουροποιητικού και σοβαρές ωτορινολαριγγολογικές λοιμώξεις.

Σπασμοί

Σπασμοί μπορεί να συμβούν σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης (π.χ., ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, αντιμετωπιζόμενη επιληψία ή μηνιγγικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το βαθμό της δυσλειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις

Η εκδήλωση στην αρχή της θεραπείας εμπύρετου, γενικευμένου ερυθήματος σε συνδυασμό με φλυκταίνωση μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα οξείας, γενικευμένης, εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AEGP, βλέπε παράγραφο 4.8). Για αυτή την αντίδραση απαιτείται διακοπή της αμοξυκιλλίνης και αντενδείκνυται κάθε μεταγενέστερη χορήγηση.

Η αμοξυκιλλίνη θα πρέπει να αποφεύγεται εάν υπάρχει υπόνοια λοιμώδους μονοπυρήνωσης, καθώς η εκδήλωση ενός ιλαροειδούς εξανθήματος έχει σχετιστεί με αυτήν την πάθηση μετά από χρήση αμοξυκιλλίνης.

Αντίδραση Jarisch-Herxheimer

Η αντίδραση Jarisch-Herxheimer έχει παρατηρηθεί μετά από θεραπεία με αμοξυκιλλίνη για νόσο Lyme (βλέπε παράγραφο 4.8). Προκαλείται απευθείας από τη βακτηριοκτόνο δράση της αμοξυκιλλίνης στα λοιμογόνα βακτήρια της νόσου Lyme, τις σπειροχαίτες *Borrelia burgdorferi.* Οι ασθενείς θα πρέπει να διαβεβαιώνονται ότι αυτή είναι μία κοινή και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη συνέπεια της αντιβιοτικής θεραπείας της νόσου Lyme.

Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών

Η παρατεταμένη χρήση μπορεί ενίοτε να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών.

Περιπτώσεις κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά έχουν αναφερθεί με όλους σχεδόν τους αντιβακτηριακούς παράγοντες. Οι περιπτώσεις αυτές ήταν από ήπιας μορφής έως απειλητικές για τη ζωή (βλέπε παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να συνεκτιμηθεί αυτή η διάγνωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιβιοτικού. Εάν εμφανιστεί κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η θεραπεία με αμοξυκιλλίνη, να ζητηθεί η συμβουλή γιατρού και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση, αντενδείκνυνται τα αντιπερισταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Παρατεταμένη θεραπεία

Η περιοδική αξιολόγηση των λειτουργιών των οργανικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής, ηπατικής και αιμοποιητικής λειτουργίας ενδείκνυται κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας. Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και αλλαγές στον αριθμό των κυττάρων του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αντιπηκτικά

Σπανίως έχει αναφερθεί επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμοξυκιλλίνη. Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα αντιπηκτικά. Προσαρμογές της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών μπορεί να είναι απαραίτητες για να διατηρηθεί το επιθυμητό επίπεδο αντιπηκτικότητας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Κρυσταλλουρία

Σε ασθενείς με μειωμένη παραγωγή ούρων, έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία πολύ σπάνια, κυρίως με παρεντερική θεραπεία. Κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων αμοξυκιλλίνης, ενδείκνυται η διατήρηση επαρκούς πρόσληψης υγρών και παραγωγής ούρων για να μειωθεί η πιθανότητα σχηματισμού κρυστάλλων αμοξυκιλλίνης στα ούρα. Σε ασθενείς με ουροκαθετήρες, θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η βατότητα (βλέπε παραγράφους 4.8 και 4.9).

Επίδραση στις διαγνωστικές εξετάσεις

Τα αυξημένα επίπεδα αμοξυκιλλίνης στον ορό και στα ούρα είναι πιθανό να επηρεάσουν ορισμένες εργαστηριακές εξετάσεις. Λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων αμοξυκιλλίνης στα ούρα, συνήθως εμφανίζονται ψευδώς θετικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται χημικές μέθοδοι.

Για τη μέτρηση του σακχάρου στα ούρα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμοξυκιλλίνη, συνιστάται η χρησιμοποίηση ενζυμικών μεθόδων οξειδάσης της γλυκόζης.

Η παρουσία αμοξυκιλλίνης μπορεί να στρεβλώσει τα αποτελέσματα αναλύσεων για την οιστριόλη σε εγκύους.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Προβενεσίδη

Η ταυτόχρονη χρήση προβενεσίδης δεν συνιστάται. Η προβενεσίδη μειώνει τη νεφρική σωληναριακή απέκκριση της αμοξυκιλλίνης. Η ταυτόχρονη χρήση προβενεσίδης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένα και παρατεταμένα επίπεδα αμοξυκιλλίνης στο αίμα.

Αλλοπουρινόλη

Ταυτόχρονη χορήγηση αλλοπουρινόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμοξυκιλλίνη, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων.

Τετρακυκλίνες

Οι τετρακυκλίνες και άλλα βακτηριοστατικά φάρμακα είναι δυνατόν να επιδράσουν στη βακτηριοκτόνο δράση της αμοξυκιλλίνης.

Λαμβανόμενα από το στόμα αντιπηκτικά

Λαμβανόμενα από το στόμα αντιπηκτικά και αντιβιοτικά πενικιλλίνης έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην πρακτική χωρίς να αναφερθούν αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές αύξησης του διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου σε ασθενείς που εξακολουθούν να λαμβάνουν ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη και τους χορηγήθηκε ένα σχήμα αμοξυκιλλίνης. Εάν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, ο χρόνος προθρομβίνης ή ο διεθνής κανονικοποιημένος λόγος θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν προστίθεται ή διακόπτεται η αμοξυκιλλίνη. Επιπλέον, μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές της δόσης των λαμβανόμενων από το στόμα αντιπηκτικών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Μεθοτρεξάτη

Οι πενικιλλίνες ενδέχεται να περιορίσουν την απέκκριση της μεθοτρεξάτης, προκαλώντας μια πιθανή αύξηση της τοξικότητας.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα. Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αμοξυκιλλίνης στην εγκυμοσύνη δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Η αμοξυκιλλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν τα πιθανά οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Θηλασμός

Η αμοξυκιλλίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες με πιθανό κίνδυνο ευαισθητοποίησης. Κατά συνέπεια, το βρέφος που θηλάζει είναι πιθανό να εμφανίσει διάρροια και μυκητιασική λοίμωξη των βλεννογόνων μεμβρανών και, άρα, ίσως χρειαστεί να διακοπεί ο θηλασμός. Η αμοξυκιλλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό μόνο μετά από αξιολόγηση της σχέσης οφέλους /κινδύνου από τον υπεύθυνο γιατρό.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της αμοξυκιλλίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει επιδράσεις στη γονιμότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ενδέχεται, ωστόσο, να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ., αλλεργικές αντιδράσεις, ζάλη, σπασμοί), οι οποίες επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8).

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) κατά τη θεραπεία είναι διάρροια, ναυτία και δερματικό εξάνθημα.

Οι ADR που προέκυψαν από κλινικές μελέτες και από την μετεγκριτική παρακολούθηση με αμοξυκιλλίνη, παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA.

Για την ταξινόμηση της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω όροι:

Πολύ συχνές (≥1/10)

Συχνές (≥1/100 έως <1/10)

Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)

Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)

Πολύ σπάνιες (<1/10.000)

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | |
| Πολύ σπάνιες | Βλεννογονοδερματική καντιντίαση |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | |
| Πολύ σπάνιες | Αναστρέψιμη λευκοπενία, (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας), αναστρέψιμη θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία.  Επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας και του χρόνου προθρομβίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** | |
| Πολύ σπάνιες | Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του αγγειονευρωτικού οιδήματος, αναφυλαξίας, ορονοσία και αγγειίτιδα από υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| Μη γνωστές | Αντίδραση Jarisch-Herxheimer (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | |
| Πολύ σπάνιες | Υπερκινησία, ζάλη και σπασμοί (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | |
| *Δεδομένα Κλινικών Δοκιμών* | |
| \*Συχνές | Διάρροια και ναυτία |
| \*Όχι συχνές | Έμετος |
| *Μετεγκριτικά δεδομένα* | |
| Πολύ σπάνιες | Κολίτιδα που σχετίζεται με αντιβιοτικά (συμπεριλαμβανομένων της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και αιμορραγικής κολίτιδας, βλέπε παράγραφο 4.4).  Μελανή τριχωτή γλώσσα |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | |
| **Πολύ σπάνιες** | Ηπατικός και χολοστατικός ίκτερος. Μέτρια αύξηση της AST και/ή της ALT. |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | |
| *Δεδομένα Κλινικών Δοκιμών* | |
| \*Συχνές | Δερματικό εξάνθημα |
| \*Όχι συχνές | Κνίδωση και κνησμός |
| *Μετεγκριτικά δεδομένα* | |
| Πολύ σπάνιες | Δερματικές αντιδράσεις όπως πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πομφολυγώδης και αποφολιδωτική δερματίτιδα και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) (βλέπε παράγραφο 4.4). |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** | |
| Πολύ σπάνιες: | Διάμεση νεφρίτιδα  Κρυσταλλουρία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.9 Υπερδοσολογία) |
| \* Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών προέκυψε από κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά περίπου 6.000 ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν αμοξυκιλλίνη. | |

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας

Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα από το γαστρεντερικό (π.χ., ναυτία, έμετος και διάρροια) και διαταραχή του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών. Έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία από την αμοξυκιλλίνη που σε μερικές περιπτώσεις οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Αντιμετώπιση της δηλητηρίασης

Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά, δίνοντας προσοχή στο ισοζύγιο νερού/ηλεκτρολυτών.

Η αμοξυκιλλίνη μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοδιύλιση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: πενικιλλίνες ευρέος φάσματος, κωδικός ATC: J01CA04.

Μηχανισμός δράσης

Η αμοξυκιλλίνη είναι μία ημισυνθετική πενικιλλίνη (αντιβιοτικό βήτα-λακτάμης) η οποία αναστέλλει ένα ή περισσότερα ένζυμα (αναφέρονται συνήθως ως πενικιλλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες, PBP) στην οδό βιοσύνθεσης της βακτηριακής πεπτιδογλυκάνης, ενός βασικού δομικού συστατικού του τοιχώματος του βακτηριακού κυττάρου. Η αναστολή της πεπτιδογλυκάνης οδηγεί σε εξασθένηση του κυτταρικού τοιχώματος, της οποίας συνήθως έπεται η λύση και ο θάνατος του κυττάρου.

Η αμοξυκιλλίνη είναι ευαίσθητη στην αποδόμηση από βήτα-λακταμάσες που παράγουν τα ανθεκτικά βακτήρια και, επομένως, δεν είναι δραστική από μόνη της έναντι οργανισμών που παράγουν τέτοια ένζυμα.

Φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική σχέση

Ο χρόνος πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (T>MIC) θεωρείται ότι είναι ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας για την αποτελεσματικότητα της αμοξυκιλλίνης.

Μηχανισμοί ανθεκτικότητας

Οι κύριοι μηχανισμοί ανθεκτικότητας στην αμοξυκιλλίνη είναι:

* Απενεργοποίηση από βακτηριακές βήτα-λακταμάσες.
* Τροποποίηση των PBP, που μειώνει τη συγγένεια του αντιβακτηριακού παράγοντα για το στόχο.

Η αδιαπερατότητα των βακτηρίων ή των μηχανισμών αντλίας εκροής μπορεί να προκαλούν ή να συμβάλλουν στη βακτηριακή ανθεκτικότητα, κυρίως σε αρνητικά κατά Gram βακτήρια.

Όρια ευαισθησίας

Τα όρια ευαισθησίας MIC για την αμοξυκιλλίνη είναι εκείνα που αναφέρονται στην έκδοση 5.0 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Οργανισμός** | **Όρια ευαισθησίας MIC (mg/L)** | |
|  | **Ευαίσθητος ≤** | **Ανθεκτικός >** |
| Εντεροβακτηριοειδή | 81 | 8 |
| *Staphylococcus* spp. | Σημείωση2 | Σημείωση2 |
| *Enterococcus* spp.3 | 4 | 8 |
| Ομάδες στρεπτόκοκκων A, B, C και G | Σημείωση4 | Σημείωση4 |
| *Streptococcus pneumoniae* | Σημείωση5 | Σημείωση5 |
| Στρεπτόκοκκοι της ομάδας Viridans | 0.5 | 2 |
| *Haemophilus influenzae* | 26 | 26 |
| *Moraxella catarrhalis* | Σημείωση7 | Σημείωση7 |
| *Neisseria meningitidis* | 0,125 | 1 |
| Θετικά κατά Gram αναερόβιοι οργανισμοί, εκτός από το *Clostridium difficile*8 | 4 | 8 |
| Αρνητικοί κατά Gram αναερόβιοι οργανισμοί8 | 0.5 | 2 |
| *Helicobacter pylori* | 0,1259 | 0,1259 |
| *Pasteurella multocida* | 1 | 1 |
| Οριακά σημεία που δεν σχετίζονται με είδη10 | 2 | 8 |
| 1Τα εντεροβακτηριοειδή φυσικού τύπου κατηγοριοποιούνται ως ευαίσθητα στις αμινοπενικιλλίνες. Ορισμένες χώρες προτιμούν να κατηγοριοποιούν τα απομονωμένα στελέχη φυσικού τύπου *E. coli* και *P. mirabilis* ως ενδιάμεσης ευαισθησίας. Σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιήστε το όριο ευαισθησίας MIC S ≤ 0,5 mg/L  2Οι περισσότεροι σταφυλόκοκκοι παράγουν πενικιλλινάση και είναι ανθεκτικοί στην αμοξυκιλλίνη. Τα απομονωμένα ανθεκτικά στη μεθυκιλλίνη στελέχη είναι, με λίγες εξαιρέσεις, ανθεκτικά σε όλους τους παράγοντες βήτα-λακτάμης.  3Η ευαισθησία στην αμοξυκιλλίνη μπορεί να συναχθεί από την αμπικιλλίνη.  4Η ευαισθησία των ομάδων στρεπτόκοκκων A, B, C και g στις πενικιλλίνες συνάγεται από την ευαισθησία στη βενζυλπενικιλλίνη.  5Τα όρια ευαισθησίας σχετίζονται μόνο με απομονωμένα στελέχη μη-μηνιγγίτιδας. Για στελέχη που κατηγοριοποιούνται ως ενδιάμεσης ευαισθησίας στην αμπικιλλίνη, αποφύγετε την από του στόματος θεραπεία με αμοξυκιλλίνη.  Η ευαισθησία συνάγεται από τη MIC της αμπικιλλίνης.  6Τα όρια ευαισθησίας βασίζονται σε ενδοφλέβια χορήγηση. Τα θετικά σε βήτα-λακταμάση απομονωμένα στελέχη θα πρέπει να αναφέρονται ως ανθεκτικά.  Τα απομονωμένα στελέχη που παράγουν βήτα-λακταμάση θα πρέπει να αναφέρονται ως ανθεκτικά.  8Η ευαισθησία στην αμοξυκιλλίνη μπορεί να συναχθεί από τη βενζυλπενικιλλίνη.  9Τα όρια ευαισθησίας βασίζονται σε επιδημιολογικές οριακές τιμές (ECOFF), με τις οποίες διακρίνονται τα στελέχη φυσικού τύπου από τα στελέχη με μειωμένη ευαισθησία.  10Τα όρια ευαισθησίας μη-ειδών βασίζονται σε δόσεις τουλάχιστον 0,5 g x 3 ή 4 δόσεις ημερησίως (1,5 έως2 g/ημέρα). | | |

Ο επιπολασμός της ανθεκτικότητας ενδέχεται να ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και το χρόνο για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η τοπική πληροφόρηση σχετικά με την ανθεκτικότητα, κυρίως κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Αναλόγως των αναγκών, θα πρέπει να ζητείται συµβουλή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασµός της ανθεκτικότητας είναι τέτοιος που να καθιστά αµφισβητήσιµη τη χρησιµότητα του παράγοντα, τουλάχιστον σε κάποιους τύπους λοιµώξεων.

|  |
| --- |
| ***In vitro* ευαισθησία μικροοργανισμών στην αμοξυκιλλίνη** |
| **Συνήθως ευαίσθητα είδη** |
| Θετικά κατά Gram αερόβια  *Enterococcus faecalis*  Βήτα-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (Ομάδες A, B, C και G)  *Listeria monocytogenes* |
| **Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να αποτελεί πρόβλημα** |
| Αρνητικά κατά Gram αερόβια:  *Escherichia coli*  *Haemophilus influenzae*  *Helicobacter pylori*  *Proteus mirabilis*  *Salmonella* typhi  *Salmonella* paratyphi  *Pasteurella multocida* |
| Θετικά κατά Gram αερόβια:  Σταφυλόκοκκοι αρνητικοί ως προς την κοαγουλάση  *Staphylococcus aureus*£  *Streptococcus pneumoniae*  Στρεπτόκοκκοι της ομάδας Viridans |
| Θετικά κατά Gram αναερόβια:  *Clostridium* spp. |
| Αρνητικά κατά Gram αναερόβια:  *Fusobacterium* spp. |
| Άλλο:  *Borrelia burgdorferi* |
| **Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί**† |
| Θετικά κατά Gram αερόβια:  *Enterococcus faecium*† |
| Αρνητικά κατά Gram αερόβια:  *Acinetobacter* spp.  *Enterobacter* spp.  *Klebsiella* spp.  *Pseudomonas* spp. |
| Αρνητικά κατά Gram αναερόβια:  *Bacteroides* spp. (πολλά στελέχη *Bacteroides fragilis* είναι ανθεκτικά). |
| Άλλα:  *Chlamydia* spp.  *Mycoplasma* spp.  *Legionella* spp. |
| † Φυσική ενδιάμεση ευαισθησία απουσία μηχανισμού επίκτητης ανθεκτικότητας.  £ Σχεδόν όλα τα στελέχη *S. aureus* είναι ανθεκτικά στην αμοξυκιλλίνη λόγω της παραγωγής πενικιλλινάσης. Επιπροσθέτως, όλα τα ανθεκτικά στη μεθυκιλλίνη στελέχη είναι ανθεκτικά στην αμοξυκιλλίνη. |

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η αμοξυκιλλίνη διίσταται πλήρως σε υδατικό διάλυμα με φυσιολογικό pH. Απορροφάται καλά και ταχέως από το στόμα. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η βιοδιαθεσιμότητα της αμοξυκιλλίνης είναι 70% περίπου. Ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Tmax) είναι περίπου μία ώρα.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα για μία μελέτη στην οποία χορηγήθηκε δόση αμοξυκιλλίνης 250 mg τρεις φορές την ημέρα σε κατάσταση νηστείας σε ομάδες υγιών εθελοντών.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Cmax | Tmax \* | AUC (0-24h) | T ½ |
| (μg/ml) | (h) | ((μg.h/ml) | (h) |
| 3,3 ± 1,12 | 1,5 (1,0-2,0) | 26,7 ± 4,56 | 1,36 ± 0,56 |
| \*Διάμεση τιμή (εύρος) | | | |

Στο εύρος από 250 έως 3.000 mg, η βιοδιαθεσιμότητα είναι γραμμική αναλογικά με τη δόση (μετρήθηκε ως Cmax και AUC). Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Για την αποβολή της αμοξυκιλλίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί αιμοδιύλιση.

Κατανομή

Περίπου 18% της ολικής αμοξυκιλλίνης στο πλάσμα συνδέεται με πρωτεΐνες και ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι περίπου 0,3 έως 0,4 l/kg.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, αμοξυκιλλίνη έχει βρεθεί στη χοληδόχο κύστη, στον κοιλιακό ιστό, στο δέρμα, στο λίπος, σε μυϊκούς ιστούς, στο αρθρικό και περιτοναϊκό υγρό, στη χολή και σε πύο. Η αμοξυκιλλίνη δεν κατανέμεται επαρκώς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Δεν υπάρχουν στοιχεία από ζωικές μελέτες σχετικά με σημαντική κατακράτηση προερχόμενου από το φάρμακο υλικού στους ιστούς. Η αμοξυκιλλίνη, όπως οι περισσότερες πενικιλλίνες, μπορεί να ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα (βλέπε παράγραφο 4.6).

Έχει δειχθεί ότι η αμοξυκιλλίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα (βλέπε παράγραφο 4.6).

Βιομετασχηματισμός

Η αμοξυκιλλίνη απεκκρίνεται κατά ένα μέρος στα ούρα με τη μορφή του αδρανούς πενικιλλοϊκού οξέος σε ποσότητες ισοδύναμες με το 10-25 % της αρχικής δόσης.

Αποβολή

Η κυριότερη οδός αποβολής της αμοξυκιλλίνης είναι οι νεφροί.

Η αμοξυκιλλίνη έχει μέση ημιζωή αποβολής περίπου μία ώρα και μέση ολική κάθαρση περίπου 25l/ώρα σε υγιή άτομα. Περίπου 60-70% της αμοξυκιλλίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτη από τα ούρα κατά τις πρώτες 6 ώρες μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 250 mg ή 500 mg αμοξυκιλλίνης. Σε διάφορες μελέτες έχει βρεθεί ότι η απέκκριση της αμοξυκιλλίνης στα ούρα είναι 50-85% σε διάστημα 24 ωρών.

Η ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζίλης καθυστερεί την απέκκριση της αμοξυκιλλίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηλικία

Η ημιζωή αποβολής της αμοξυκιλλίνης είναι παρόμοια για παιδιά ηλικίας περίπου 3 μηνών έως 2 ετών και μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Για πολύ μικρά παιδιά (συμπεριλαμβανομένων των πρόωρων βρεφών) που βρίσκονται στις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους, το μεσοδιάστημα χορήγησης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις δύο φορές την ημέρα, λόγω της ανωριμότητας της νεφρικής οδού αποβολής. Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την επιλογή της δόσης και μπορεί να είναι χρήσιμο να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Φύλο

Μετά τη χορήγηση αμοξυκιλλίνης από το στόμα σε υγιείς άνδρες και γυναίκες, το φύλο δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμοξυκιλλίνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ολική κάθαρση της αμοξυκιλλίνης από τον ορό ελαττώνεται αναλογικά με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η δόση θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία ανά τακτά διαστήματα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογενετικότητας με αμοξυκιλλίνη.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο του καψακίου:

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Περίβλημα του καψακίου:

Ζελατίνη

Ερυθροσίνη (E127)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Ινδικοκαρμίνη (E132)

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας (E904)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη αλουμινίου PVC/PVC-PVdC. Οι κυψέλες είναι συσκευασμένες σε χάρτινο κουτί.

Συσκευασίες των 3, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 21, 24, 30, 32, 50, 100 και 500 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε.

Λ. Κηφισίας 266

152 32, Χαλάνδρι

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

09-03-2016