**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

INOTREX Υδροχλωρική Δοβουταμίνη 250mg/20mlδιάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml περιέχει 12,5 mg δοβουταμίνης, 0,22 mg διθειώδες νάτριο και ενέσιμο ύδωρ. Κατά τη διαδικασία παραγωγής προστίθεται υδροχλωρικό οξύ ή/και υδροξείδιο του νατρίου για τη ρύθμιση του pH του διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Inotrexενδείκνυται όπου είναι απαραίτητη η ινότροπος υποστήριξη για τη βραχείας διάρκειας θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω ελαττωμένης συσταλτικής ικανότητας του μυοκαρδίου, ως αποτέλεσμα είτε οργανικής καρδιακής παθήσεως, είτε καρδιοχειρουργικών χειρισμών. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση πρέπει να χορηγείται κάποιο σκεύασμα δακτυλίτιδος, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Inotrex διάλυμα.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Λόγω της βραχείας περιόδου ημιζωής του, το Inotrex πρέπει να χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Μετά την αραίωση του, το Inotrex πρέπει να χορηγείται μέσω μίας ενδοφλέβιας βελόνας ή ενός καθετήρα χρησιμοποιώντας ένα θάλαμο για στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ή κάποια άλλη συσκευή μέτρησης ώστε να ελέγχεται η ταχύτητα ροής.

Μετά την έναρξη της έγχυσης με σταθερή ταχύτητα ή μετά από μεταβολή της ταχύτητας έγχυσης, η κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 10 περίπου λεπτών. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χορήγηση υψηλών δόσεων ή η εφάπαξ (bolus) χορήγηση.

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς: Ο ρυθμός έγχυσης για την αύξηση της καρδιακής απόδοσης κυμαίνεται στους περισσότερους ασθενείς από 2,5 έως 10 μg/kg/min. Συχνά για επαρκή αιμοδυναμική βελτίωση απαιτούνται δόσεις έως

20 μg/kg/min. Σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί όπου απαιτείται έγχυση έως

40 μg/kg/min για την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος. Περιστασιακά μία δόση στα 0,5 μg/kg/min θα έχει ανταπόκριση.

Ο ρυθμός έγχυσης και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να προσαρμόζονταισύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς όπως αυτή εκτιμάται από την καρδιακή συχνότητα, την παρουσία έκτοπης δραστηριότητας, την αρτηριακή πίεση, την αποβολή των ούρων και όσες φορές είναι δυνατόν, με μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πιέσεως ή της πιέσεως «ενσφηνώσεως» της πνευμονικής και της καρδιακής παροχής.

Συχνά είναι προτιμότερη η βαθμιαία ελάττωση της δοσολογίας έναντι της απότομης διακοπής της θεραπείας.

Ο τελικός χορηγούμενος όγκος πρέπει να υπολογίζεται με βάση τις ανάγκες του ασθενούς σε υγρά. Σε ασθενείς με περιορισμένη πρόσληψη υγρών έχουν χορηγηθεί συγκεντρώσεις δοβουταμίνης μέχρι και 5.000 μg/kg/min. Υψηλές συγκεντρώσεις δοβουταμίνης πρέπει να χορηγούνται μόνο με αντλία έγχυσης ώστε να εξασφαλιστεί ακριβής δοσολογία.

Αποφεύγετε την προσθήκη του διαλύματος Inotrex σε διάλυμα ενέσιμου διττανθρακικού νατρίου 5% ή άλλου ισχυρώς αλκαλικού διαλύματος: Το διάλυμα Inotrex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες ή διαλύτες, οι οποίοι περιέχουν διθειώδες νάτριο και αιθανόλη.

Πριν από τη χορήγηση του, το διάλυμα Inotrex πρέπει να αραιωθεί εντός του περιέκτη του διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση, προς το σχηματισμό διαλύματος όγκου 50 ml με τη χρησιμοποίηση ως διαλύτη, ενός από τα κάτωθι διαλύματα για ενδοφλέβια χρήση:

* διάλυμα δεξτρόζης 5% για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 5% και 0,9% χλωριούχου νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 5% και 0,45% χλωριούχου νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 10% για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 5% και Ringer’slactate για ενδοφλέβια έγχυση
* χλωριούχο νάτριο για ενδοφλέβια έγχυση
* γαλακτικό νάτριο για ενδοφλέβια έγχυση, για παράδειγμα:

Διάλυση του φαρμάκου σε 250 ml ορού παρέχει διάλυμα 1000 μgr /ml

Διάλυση του φαρμάκου σε 500 ml ορού παρέχει διάλυμα 500 μgr /ml

Τα ενδοφλέβια διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 24 ωρών. Τα διαλύματα της υδροχλωρικής δοβουταμίνης πιθανώς να εμφανίσουν απαλό ρόδινο χρώμα το οποίο, αν υπάρχει, μπορεί να επιταθεί με την πάροδο του χρόνου. Η μεταβολή του χρώματος του διαλύματος οφείλεται σε ασθενή οξείδωση του φαρμάκου, χωρίς όμως αυτό να προκαλεί σημαντική απώλεια της δραστικότητας του φαρμάκου στη διάρκεια της ως ανωτέρω περιγραφείσας ανασύστασης του διαλύματος Inotrex.

Οι ρυθμοί έγχυσης που απαιτούνται για την παροχή των απαιτούμενων δοσολογιών είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης της υδροχλωρικής δοβουταμίνης στο προς έγχυση διάλυμα. Ο πίνακας που ακολουθεί παρέχει οδηγίες για τους ρυθμούς έγχυσης (ml/kg/min), που απαιτούνται για τις τρεις συχνότερα χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις υδροχλωρικής δοβουταμίνης των 250, 500 και 1.000μg/ml, ώστε να επιτευχθούν οι συνιστώμενες δοσολογίες του φαρμάκου (μg/kg/min).

Ταχύτητα χορηγήσεως/ εγχύσεως

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ρυθμός χορήγησηςφαρμάκου (μg/kg/min) | 250 μg/ml\*(ml/kg/min) | 500 μg/ml+(ml/kg/min) | 1000μg/ml++(ml/kg/min) |
| 2,5 | 0,01 | 0,005 | 0,0025 |
| 5 | 0,02 | 0,01 | 0,005 |
| 7,5 | 0,03 | 0,015 | 0,0075 |
| 10 | 0,04 | 0,02 | 0,01 |
| 12,5 | 0,05 | 0,025 | 0,0125 |
| 15 | 0,06 | 0,03 | 0,015 |

\*250 μg/ml διαλύτη

+ 500 μg/ml ή 250 mg/500 ml διαλύτη

++ 1000 μg/ml ή 250 mg/250 ml διαλύτη

**4.3 Αντενδείξεις**

Η χορήγηση του Inotrex αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην υδροχλωρική δοβουταμίνη. Επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο μεταδιθειώδες νάτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου.

H χορήγηση του Inotrex αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια / υπερτροφική υπαορτική στένωση.

H χορήγηση του Inotrex αντενδείκνυται σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα.

Το Inotrex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την

ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

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

***Κλινικο-εργαστηριακέςπαράμετροι:***Η υδροχλωρική δοβουταμίνη, όπως και άλλοι β2-αγωνιστές, μπορεί να προκαλέσει μικρή ελάττωση των συγκεντρώσεων του καλίου στον ορό, οδηγώντας σπάνια σε υποκαλιαιμία. Κατά συνέπεια πρέπει να ελέγχονται περιοδικά τα επίπεδα καλίου του πλάσματος.

Κατά τη χορήγηση του διαλύματος Inotrex, όπως συμβαίνει και με την χορήγηση όλων των παρεντερικών κατεχολαμινών, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση του ασθενούς, της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης και του ρυθμού έγχυσης. Στην έναρξη της θεραπείας συνιστάται ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος ώσπου να επιτευχθεί σταθερή αντίδραση.

Επιπροσθέτως, η πίεση «ενσφηνώσεως» των πνευμονικών αγγείων και η καρδιακή παροχή θα πρέπει να παρακολουθούνται και να καταγράφονται όπου αυτό είναι δυνατόν, προκειμένου η ενδοφλέβια έγχυση του διαλύματος Inotrex να είναι κατά το δυνατόν ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη.

Η υποογκαιμία πρέπει να διορθώνεται με τα κατάλληλα διαλύματα υποκατάστασης όγκου πριν από την έναρξη της θεραπείας με διάλυμα Inotrex.

***Αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή της αρτηριακής πίεσης***

Η υδροχλωρική δοβουταμίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα της συστολικής. Στις κλινικές μελέτες αναφέρθηκε σε ποσοστό περίπου 10% των ασθενών, αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά

30 παλμούς/min ή και περισσότερους και σε ποσοστό περίπου 7,5% αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 50 mmHg ή και μεγαλύτερη. Τα φαινόμενα αυτά εξαφανίστηκαν με την ελάττωση της δοσολογίας. Ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής τους πιέσεως.

Εάν παρουσιαστεί μια αδικαιολόγητη αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ή επακόλουθη αρρυθμία, η δόση της υδροχλωρικής δοβουταμίνης πρέπει να μειωθεί ή πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση της.

***Αυξημένη κολποκοιλιακή αγωγιμότητα***

Επειδή η υδροχλωρική δοβουταμίνη διευκολύνει την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα οι ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή μπορεί να εμφανίσουν ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση.

***Κοιλιακές ταχυαρρυθμίες***

Η υδροχλωρική δοβουταμίνη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα. Σπάνια έχει προκληθεί κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή.

***Διαταραχή στην πλήρωση των κοιλιών λόγω απόφραξης στο χώρο εξόδου***Οι ινότροπες ουσίες, περιλαμβανομένης και της υδροχλωρικής δοβουταμίνης, δεν βελτιώνουν την αιμοδυναμική στην πλειοψηφία τωνασθενών που παρουσιάζουν μηχανική απόφραξη που εμποδίζει είτε την πλήρωση είτε την κένωση των κοιλιών ή και τα δύο. Η ινότροπος αντίδραση μπορεί να είναι ανεπαρκής σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένη κοιλιακή ανταπόκριση.

Τέτοιες καταστάσεις παρουσιάζονται επί καρδιακού επιπωματισμού, στενώσεως της αορτικής βαλβίδας, υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας και ιδιοπαθούςυπερτροφικήςυποαορτικήςστένωσης. Μπορεί να παρατηρηθούν ευεργετικές ινότροπες επιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς μεδιατεταμένο μυοκάρδιο ή που βρίσκονται υπό την υπερβολική επίδραση ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Πιθανώς να μην παρατηρηθεί βελτίωση, επί παρουσίας εκσεσημασμένης μηχανικής παρακώλυσης της καρδιακής εξώθησης, όπως επί περιπτώσεων βαριάς βαλβιδικής αορτικής στένωσης.

***Αντιδράσεις υπερευαισθησίας***

Περιστασιακά έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με τη χορήγηση της υδροχλωρικής δοβουταμίνης, που περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, πυρετό, ηωσινοφιλία και βρογχοσπασμό.

***Ευαισθησία στα Σουλφίδια***

Το Inotrex περιέχει διθειώδες νάτριο. Τα σουλφίδια μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις αλλεργικού τύπου, περιλαμβανομένων των αναφυλακτικών συμπτωμάτων καθώς και απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς ή ασθενέστερης εντάσεως ασθματικές κρίσεις σε συγκεκριμένα ευαίσθητα άτομα. Η συνολική επίπτωση της ευαισθησίας στο συγκεκριμένο δισουλφίδιο, στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη και πιθανώς μικρή. Η ευαισθησία στο διθειώδες νάτριο παρατηρείται πιο συχνά μεταξύ των ασθματικών ατόμων σε σχέση με τους μη-ασθματικούς.

Κατά τη διάρκεια χορήγησης της υδροχλωρικής δοβουταμίνης, όπως συμβαίνει και με την χορήγηση όλων των παρεντερικών κατεχολαμινών, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης και του ρυθμού έγχυσης. Κατά την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση μέχρι να επιτευχθεί σταθερή αντίδραση.

Απότομες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης έχουν περιγραφεί κατά καιρούς σε σχέση με τη θεραπεία με υδροχλωρική δοβουταμίνη. Η μείωση της δόσης ή η διακοπή της έγχυσης συνήθως οδηγεί σε ταχεία επιστροφή της πιέσεως του αίματος στα αρχικά επίπεδα αλλά σπάνια μπορεί να απαιτηθεί παρέμβαση και η αναστρεψιμότητα μπορεί να μην είναι άμεση.

***Χρήση σε Υπόταση***

Σε γενικές γραμμές όταν η μέση αρτηριακή πίεση είναι μικρότερη από 70 mmHg,απουσία αυξημένης πίεσης πλήρωσης των κοιλιών, είναι πιθανή η ύπαρξη υποογκαιμίας, η οποία χρήζει αντιμετώπισης με κατάλληλη αγωγή με διαλύματα αύξησης του ενδαγγειακού όγκου προτού χορηγηθεί η δοβουταμίνη.

Η υδροχλωρική δοβουταμίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περίπτωση σοβαρής υπότασης οφειλόμενης σε καρδιογενή καταπληξία (μέση αρτηριακή πίεση μικρότερη από 70 mmHg).

Η υποογκαιμία πρέπει να διορθωθεί όταν κρίνεται αναγκαίο με ολικό αίμα ή με πλάσμα πριν τη χορήγηση της δοβουταμίνης. Εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει σε χαμηλά επίπεδα ή μειώνεται προοδευτικά κατά τη χορήγηση του Inotrex παρά την επαρκή πίεση πλήρωσης των κοιλιών και την καρδιακή παροχή θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χορήγηση ενός περιφερικού αγγειοσυσταλτικού παράγοντα, όπως η ντοπαμίνη ή η νοραδρεναλίνη.

***Χρήση σε ασθενείς με Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου***

Η κλινική εμπειρία από τη χορήγηση διαλύματος Inotrex μετά από οξύ έμφραγμαείναι ανεπαρκής. Εντούτοις, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς οποιαδήποτε σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή η υπερβολική αύξηση της αρτηριακής πίεσης που τυχόν συμβεί μπορεί να επιτείνει την ισχαιμία και να προκαλέσει στηθαγχικό πόνο και ανάσπαση του STδιαστήματος.

Ωστόσο, δεν είναι τεκμηριωμένο αν η δοβουταμίνη μπορεί να δράσει μ’ αυτόν τον τρόπο.

***Ρήξη μυοκαρδίου ως Επιπλοκή του Εμφράγματος του Μυοκαρδίου***

Η ρήξη μυοκαρδίου είναι μια πιθανή επιπλοκή του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ο κίνδυνος της ρήξης του μυοκαρδίου (διαφράγματος ή τοιχώματος) μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες περιλαμβανομένου του σημείου του εμφράγματος και του χρόνου από την εκδήλωσή του. Έχουν υπάρξει, πολύ σπάνια,αναφορές για θανατηφόρα οξεία ρήξη μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως με δοβουταμίνη. Τα γεγονότα αυτά έχουν συμβεί κατά τη διάρκεια εξέτασης προ του εξιτηρίου σε ασθενείς που νοσηλεύονται με πρόσφατο (εντός 4-12 ημερών) έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στις περιπτώσεις που αναφέρθηκε ρήξη μυοκαρδίου, το ηχωκαρδιογράφημα έδειξε δυσκινητικό και λεπτυσμένο κατώτερο τοίχωμα. Επομένως, οι ασθενείς που θεωρούνται ότι διατρέχουν κίνδυνο ρήξης μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της χορήγησης της δοβουταμίνης, πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά.

***Δοκιμασία Κοπώσεως με Υδροχλωρική Δοβουταμίνη***

Η χρήση της υδροχλωρικής δοβουταμίνης για τον προσδιορισμό της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου ή για την αναγνώριση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου δεν είναι εγκεκριμένη ένδειξη. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει να χορηγήσει δοβουταμίνη για αυτό το σκοπό, θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά τους κινδύνους και τα οφέλη από την εκτός ενδείξεως χρήση του φαρμάκου. Επιπλέον, οι ακόλουθες, απειλητικές για τη ζωή, επιπλοκές έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της δοβουταμίνης για τηδοκιμασία κοπώσεως: θανατηφόρα και μη θανατηφόρα ρήξη μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ασυστολία, επιμένουσα κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή. Επίσης έχει παρατηρηθεί μυοκαρδιοπάθεια λόγω άγχους ή κόπωσης/ Σύνδρομο Takotsubo.

Οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και /ή διαταραχή της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές.

Σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών ή μυοκαρδιοπάθειας λόγω άγχους ή κόπωσης / σύνδρομο Takotsubo, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση της δοβουταμίνης.

Από τη διεθνή βιβλιογραφία επισημαίνεται ότι η χρήση της δοβουταμίνης ως εναλλακτική

λύση της άσκησης για τη δοκιμασία κοπώσεως δεν συνιστάται σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, βαλβιδοπάθεια, απόφραξη αορτικήςβαλβίδας ή οποιαδήποτε καρδιακή κατάσταση που θα μπορούσε να κριθεί ακατάλληλη για τηδοκιμασία κοπώσεως.

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

Δεν υπήρξαν σαφείς ενδείξεις αλληλεπιδράσεως φαρμάκων σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε διάλυμα Inotrex συγχρόνως με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων δακτυλίτιδας, φουροσεμίδης, σπιρολακτόνης, λιδοκαϊνής, νιτρογλυκερίνης, δινιτρικού ισοσορβίτη, μορφίνης, ατροπίνης, ηπαρίνης, πρωταμίνης, χλωριούχου καλίου, φολικού οξέος και ακεταμινοφαίνης. Προκαταρκτικές μελέτες δείχνουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση δοβουταμίνης και νιτροπρωσσικού νατρίου απολήγει σε μεγαλύτερη καρδιακή παροχή και συνήθως, μικρότερη πίεση «ενσφηνώσεως» της πνευμονικής σε σχέση με τη χρησιμοποίηση μόνου, οποιουδήποτε από τα ανωτέρω φάρμακα.

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η δοβουταμίνη μπορεί να μην είναι αποτελεσματική, αν ο ασθενής έχει λάβει προσφάτως φάρμακα με δράση β-αναστολέων. Οι επιδράσεις της δοβουταμίνης μπορεί να εξουδετερωθούν από τους β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές. Σε μια τέτοια περίπτωση, οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις πιθανώς να αυξηθούν.Επειδή η αλληλεπίδραση μεταξύ της δοβουταμίνης και των ανταγωνιστών των β-υποδοχέων είναι αναστρέψιμη, οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων δρουν ανταγωνιστικά μεταξύ τους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β-ανταγωνιστές, η δοβουταμίνη σε χαμηλές δόσεις θα εκδηλώσει ποικίλο βαθμο α-αδρενεργικής δραστηριότητας, όπως αγγειοσύσπαση.

Περιστασιακά έχει αναφερθεί ελάχιστη αγγειοσύσπαση, κυρίως σε ασθενείς που έλαβαν φάρμακα με δράση β-αποκλειστών. Η ινότροπος επίδραση της δοβουταμίνης προέρχεται από τη διέγερση των β1-υποδοχέων της καρδιάς και εμποδίζεται από τα φάρμακα με δράση β-αποκλειστών. Παρόλα αυτά, η δοβουταμίνη έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνει την δράση β-αποκλειστών. Συγχορήγηση ενός μη εκλεκτικού β-αναστολέα όπως η προπρανολόλη μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην αρτηριακή πίεση, λόγω αγγειοσυστολής μέσω α-υποδοχέων και αντανακλαστική βραχυκαρδία. Οι β-αποκλειστές οι οποίοι έχουν επίσης δράσεις α-αποκλειστών, όπως η καρβεδιλόλη μπορεί να προκαλέσουν υπόταση κατά τη συγχορήγηση με δοβουταμίνη λόγω αγγειοδιαστολής που προκαλείται από επικράτηση του αποκλεισμού των β2 υποδοχέων.

Αντιθέτως, οι αδρενεργικοίαποκλειστέςμπορεί να κάνουν εμφανή την επίδραση των β1 και β2 με αποτέλεσμα την ταχυκαρδία και την αγγειοσύσπαση.

**4.6 Γονιμότητα, Kύηση και γαλουχία**

Οι μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε ζώα έδειξαν ότι δεν υπήρξαν ενδείξεις ελάττωσης της γονιμότητας, βλάβης του εμβρύου ή τερατογόνου δράσης,που να οφείλονται στη δοβουταμίνη. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν είναι πάντοτε ενδεικτικές της αντίδρασης του ανθρώπινου οργανισμού, η υδροχλωρική δοβουταμίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη παρά μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο, δηλαδή αν τα πιθανά οφέλη από τη χρήση της εξουδετερώνουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως απαιτείται προσοχή όταν η δοβουταμίνη χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες. Εάν μια μητέρα χρειάζεται θεραπεία με δοβουταμίνη, πρέπει να διακόπτεται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι το Inotrex σχετίζεται επίδραση στη γονιμότητα.

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

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι το Inotrex μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες όταν η συγκέντρωση της δοβουταμίνης χορηγείται σε δόση μικρότερη των 10μg/kg/min. Περιστασιακά έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις μέχρι και 40 μg/kg/min χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η δοβουταμίνη προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας. Σε πολλούς ασθενείς υπό αγωγή με υδροχλωρική δοβουταμίνηέχει παρατηρηθεί αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 10 έως 20 mmHg και της καρδιακής συχνότητας κατά 5 έως 15 παλμούς/min (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ποσοστό περίπου 5% των ασθενών αναφέρθηκε αύξηση των πρώιμων κοιλιακών συστολών κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Οι επιδράσεις αυτές είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες.

Αγγειακές διαταραχές

Υπόταση

Περιστασιακά, έχει περιγραφεί απότομη μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη χορήγηση της δοβουταμίνης. Η ελάττωση της δόσης ή διακοπή της έγχυσης προκαλεί χαρακτηριστική ταχεία επάνοδο της αρτηριακής πίεσης στις τιμές προ της αγωγής. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί η αναστροφή της υπότασης να μην είναι άμεση και πιθανώς να απαιτηθεί φαρμακευτική παρέμβαση.

Αντιδράσεις στη θέση της ενδοφλέβιας έγχυσης

Περιστασιακά έχει αναφερθεί φλεβίτιδα. Τοπικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις έχουν περιγραφεί μετά από μη προσεκτικό φλεβοκαθετηριασμό (ακούσια διάχυση του φαρμάκου εκτός φλέβας-μη προσεκτική διήθηση). Πολύ σπάνιαέχουν αναφερθεί περιπτώσεις δερματικών νεκρώσεων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου εξανθήματος.

Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις μπορεί να οφείλονται στην ευαισθησία στο θειώδες άλας.

Γενικές Διαταραχές

Σπάνια έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (σε ποσοστό 1% έως 3% των ασθενών): ναυτία, κεφαλαλγία, στηθαγχικό άλγος, μη ειδικό θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών και δύσπνοια. Η χορήγηση του Inotrex, όπως και άλλων κατεχολαμινών μπορεί να προκαλέσειμείωση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού (βλέπε Εργαστηριακές εξετάσεις).

Ασφάλεια Μακροχρόνιας Χορήγησης

Σε εγχύσεις διάρκειας έως και 72 ωρών δεν έχουν αναφερθεί άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές των εγχύσεων μικρότερης διάρκειας.

***Τεστ κοπώσεως με Δοβουταμίνη***

Επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή: Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί θανατηφόρα και μη θανατηφόρα περιστατικά ρήξης μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και επεισόδια καρδιακής ασυστολίας. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά κοιλιακής μαρμαρυγής και εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Δεν υπάρχουν συχνές αναφορές παρατεταμένης κοιλιακής αρρυθμίας.

Σπάνια έχουν υπάρξει αναφορές μυοκαρδιοπάθειας λόγω άγχους ή κόπωσης (σύνδρομο Takotsubo).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσειςυπερδοσολογίας της υδροχλωρικής δοβουταμίνης.

Τα ακόλουθα μπορούν να χρησιμεύσουν ως οδηγός σε περίπτωση αντιμετώπισης μιας τέτοιας υπέρβασης της δόσης:

***Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας***

Η τοξικότητα της υδροχλωρικής δοβουταμίνης συνήθως οφείλεται σε υπερβολική διέγερση των β – αδρενεργικών υποδοχέων της καρδιάς. Η διάρκεια δράσεως της υδροχλωρικής δοβουταμίνης είναι γενικώς βραχεία (t½= λίγα λεπτά), επειδή μεταβολίζεται γρήγορα από την κατεχολο-0-μεθυλοτρανσφεράση. Τα συμπτώματα της τοξικότητας από τη δοβουταμίνη μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, ναυτία, έμετο, τρόμο, άγχος, αίσθημα παλμών, κεφαλαλγία, δύσπνοια και στηθαγχικό και μη ειδικό θωρακικό άλγος. Η θετική ινότροπος και χρονότροπος δράση της δοβουταμίνης στο μυοκάρδιο μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, ταχυαρρυθμίες, ισχαιμία του μυοκαρδίου και κοιλιακή μαρμαρυγή. Υπόταση είναι δυνατόν να προκληθεί, λόγω αγγειοδιαστολής.Σε περίπτωση κατάποσης του φαρμάκου, μπορεί να λάβει χώρα απρόβλεπτη απορρόφηση από το βλενογόννο του στόματος και τον γαστρεντερικό σωλήνα.

***Αντιμετώπιση Υπερδοσολογίας***

Στη θεραπευτική αγωγή της υπερδοσολόγησης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανότητες πολλαπλών φαρμακευτικών υπερδοσολογιών, αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και ασυνήθους φαρμακοκινητικής στο συγκεκριμένο ασθενή.

Tα πρώτα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση υπέρβασης δοσολογίας της υδροχλωρικής δοβουταμίνης είναι η διακοπή της χορήγηση της, η εξασφάλιση των αεροφόρων οδών και η εξασφάλιση οξυγονώσεως και αερισμού. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και τα μέτρα ανάνηψης πρέπει να εφαρμόζονται άμεσα. Οι βαριές κοιλιακές ταχυαρρυθμίες αντιμετωπίζονται επιτυχώς με τη χορήγηση προπρανολόλης ή λιδοκαΐνης. Η υπέρταση συνήθως ανταποκρίνεται στην ελάττωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας.

Πρέπει να προστατευθεί η αερoφόρος οδός του ασθενούς και να υποστηριχθεί η αναπνοή και η αιμάτωση. Εάν κρίνεται απαραίτητο πρέπει να γίνει στενή παρακολούθηση του ασθενούς και να διατηρηθούν σε αποδεκτά όρια τα ζωτικά του σημεία, τα αέρια του αίματος, οι ηλεκτρολύτες του ορού κλπ. Η απορρόφηση φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα, μπορεί να μειωθείμε τη χορήγηση ενεργού άνθρακα που σε πολλές περιπτώσεις είναι πιο αποτελεσματική από την πρόκληση εμετού ή την πλύση στομάχου. Επαναλαμβανόμενες δόσεις ενεργού άνθρακα εντός μικρού χρονικού διαστήματος, μπορεί να επιταχύνουν την αποβολή ορισμένων φαρμάκων που έχουν ήδη απορροφηθεί. Όταν επιχειρείται γαστρική κένωση ή χορηγείται άνθρακας πρέπει να διασφαλίζεται η αεροφόρος οδός του ασθενούς.

Η υπερδιούρηση, η περιτοναϊκή κάθαρση, η αιμοκάθαρση ή η αιμοδιήθηση σε ενεργό άνθρακα δεν έχουν αποδειχθεί ευεργετικές μέθοδοι για την αντιμετώπισητης υπερδοσολογίας της υδροχλωρικής δοβουταμίνης.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αδρενεργικοί και ντοπαμινεργικοί παράγοντες,

κωδικός ATC: C01CA07.

Η υδροχλωρική δοβουταμίνη είναι συνθετική κατεχολαμίνη. Είναι ένας ινότροπος παράγοντας άμεσης δράσης, του οποίου η κύρια δράση προκύπτει ως αποτέλεσμα της διεγέρσεως των β-αδρενεργικών υποδοχέων της καρδιάς ενώ παράλληλα προκαλεί συγκριτικώς ήπιες χρονότροπες υπερτασικές, αρρυθμογόνες και αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις. Σε αντίθεση με την ντοπαμίνη, δεν προκαλεί απελευθέρωση ενδογενούς νορεπινεφρίνης. Η υδροχλωρική δοβουταμίνη αυξάνει τον όγκο παλμού και την καρδιακή απόδοση και μειώνει την πίεση πληρώσεως των κοιλιών και την ολική συστηματική και πνευμονική αγγειακή αντίσταση. Η καρδιακή συχνότητα δεν αυξάνεται σημαντικά με τη συνήθη δοσολογία της υδροχλωρικής δοβουταμίνης. Με υψηλές δόσεις όμως (συνήθως μεγαλύτερες από 10 μg/kg/min) μπορεί να εμφανισθεί σημαντική ταχυκαρδία. Η υδροχλωρική δοβουταμίνη δεν δρα στους υποδοχείς της ντοπαμίνης και ως εκ τούτου δεν διαστέλλει εκλεκτικά τα νεφρικά ή σπλαχνικά αγγεία.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, η υδροχλωρική δοβουταμίνη προκαλεί μικρότερη αύξηση της καρδιακής συχνότητας και μικρότερη ελάττωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, επί δεδομένης ινότροπης δράσης σε σχέση με την ισοπροτερενόλη.

Στους ασθενείς με ελαττωμένη καρδιακή λειτουργικότητα, τόσο η δοβουταμίνη όσο και η ισοπροτερενόλη αυξάνουν την καρδιακή παροχή σε ανάλογο βαθμό.

Στην περίπτωση της δοβουταμίνης, η αύξηση της καρδιακής παροχής δεν συνοδεύεται συνήθως από σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας (αν και έχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις ταχυκαρδίας), ενώ ο όγκος παλμού συνήθως αυξάνεται.

Αντιθέτως η ισοπροτερενόλη αυξάνει τον καρδιακό δείκτη αυξάνοντας αρχικά την καρδιακή συχνότητα ενώ ο όγκος παλμού μεταβάλλεται ή ελαττώνεται ελάχιστα. Στις ηλεκτροφυσιολικές μελέτες στους ανθρώπους έχει παρατηρηθεί όδωση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας καθώς και στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις συνήθως ελαττώνονται με την χορήγηση δοβουταμίνης. Σποραδικά, ωστόσο, έχει αναφερθεί και μικρή αγγειοσυστολή.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έναρξη δράσεως του διαλύματος Inotrex αρχίζει, εντός 1 έως 2 λεπτών, αλλά είναι πιθανόν να απαιτηθούν μέχρι και 10 λεπτά για την επίτευξη σταθερών συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της μέγιστης δράσεως του φαρμάκου, επί του συγκεκριμένου ρυθμού εγχύσεως. Η κάθαρση πλάσματος της υδροχλωρικής δοβουταμίνης στον άνθρωπο είναι 2,4l/min/m2o όγκος κατανομής είναι περίπου 20% του βάρους του σώματος και ο χρόνος ημιζωής της δοβουταμίνης στον άνθρωπο για την απομάκρυνση της από το πλάσμα είναι μικρότερος από 3 λεπτά.

Οι κύριες μεταβολικές οδοί της υδροχλωρικής δοβουταμίνης, είναι η μεθυλίωση του μορίου της κατεχόλης και η σύζευξη. Οι μεταβολίτες της αποβάλλονται μέσω των νεφρών και της χολής. Στα ούρα, τα κυριότερα προϊόντα απέκκρισης της δοβουταμίνης είναι προϊόντα σύζευξης της δοβουταμίνης και 3-0-μεθυλοδοβουταμίνη. Το 3-0- μεθυλοπαράγωγο είναι ανενεργό.

Η μεταβολή των συναπτικώνσυγκεντρώσεων των κατεχολαμινών με χορήγηση ρεζερπίνης ή με χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών δεν μεταβάλλει τις δράσεις της υδροχλωρικής δοβουταμίνης στα ζώα, που σημαίνει ότι η δράση της δοβουταμίνης είναι ανεξάρτητη από τους προσυναπτικούς μηχανισμούς.

Η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία με την δοβουταμίνη αναφέρεται σε βραχεία χορήγηση του φαρμάκου, διάρκειας χορήγησης όχι μεγαλύτερης από μερικές ώρες. Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, οι οποίοι μελετήθηκαν με τη χορήγηση δοβουταμίνης επί 24, 48 και 72 ώρες, παρατηρήθηκε εμμένουσα αύξηση της καρδιακής παροχής σε ορισμένους, ενώ αντίθετα σε άλλους η καρδιακή παροχή επανήλθε στα προ της χορήγησης δοβουταμίνης επίπεδα.

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένων συνεχών εγχύσεων αναπτύσσεται μερική ανοχή στην υδροχλωρική δοβουταμίνη η οποία γίνεται σημαντική στις 72 ώρες. Η ανταπόκριση της καρδιακής απόδοσης σε σταθερή έγχυση υδροχλωρικής δοβουταμίνης στις 72 ώρες είναι άνω του 70% της ανταποκρίσεως που επιτυγχάνεται στο τέλος των 2 ωρών σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να προκαλείται από ελάττωση στην δραστηριότητα ενός αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι το Inotrex σχετίζεται με καρκινογένεση, τερατογένεση, ή επίδραση στη γονιμότητα.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μεταδιθειώδες νάτριο

Υδροξείδιο του νατρίου

Υδροχλωρικό οξύ

Διμεθικόνη

Άζωτο

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Αποφεύγετε την προσθήκη του διαλύματος Inotrex σε διάλυμα ενέσιμου διττανθρακικού νατρίου 5% ή άλλου ισχυρού αλκαλικού διαλύματος.Δε συνιστάται η ανάμιξη του Inotrex με άλλα φάρμακα στο ίδιο διάλυμα, λόγω ύπαρξης πιθανών φυσικών ασυμβατοτήτων. Το Inotrex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή διαλύτες που περιέχουν μαζί διθειώδες νάτριο και αιθανόλη (βλέπε παράγραφο 4.2).

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες.

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

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25οC.

Φυλάσσεται έως την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

Τα ενδοφλέβια διαλύματα της υδροχλωρικής δοβουταμίνης μετά την αραίωση θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν εντός 24 ωρών.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

20 mlγυάλινο φιαλίδιοτύπου Ι.

Η συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο των 20 ml των 250 gr δοβουταμίνης.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν παρουσία ιζημάτων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγησηόταν το επιτρέπουν η φύση του διαλύματος και του περιέκτη.

Τα ενδοφλέβια διαλύματα της υδροχλωρικής δοβουταμίνης μετά την αραίωση θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν εντός 24 ωρών.

*Προετοιμασία*

Κατά τη στιγμή τηςχορήγησης, το Inotrexπρέπει να αραιωθεί περαιτέρωσεέναδοχείοIVσε διάλυμα 5mg/mL.

Κατά τη χορήγηση, το Inotrex πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε ορό κατάλληλο για ενδοφλέβια χορήγηση,σε διάλυμα 5mg/mL, σε τελικό όγκο τουλάχιστον 50 ml, χρησιμοποιώντας ένα από τα ακόλουθα διαλύματα για ενδοφλέβια χορήγηση.

* διάλυμα δεξτρόζης 5% για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 5% και 0,45% χλωριούχου νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 5% και 0,9% χλωριούχου νατρίου για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 10% για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα δεξτρόζης 5% και Ringer’slactate για ενδοφλέβια έγχυση
* διάλυμα 0,9 % χλωριούχουνατρίου για ενδοφλέβια έγχυση
* γαλακτικό νάτριο για ενδοφλέβια έγχυση
* isolyte-M και 5% διάλυμα δεξτρόζης
* 20% osmitrol σε ύδωρ
* Normosol-M in D5-W

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φ Α Ρ Μ Α Σ Ε Ρ Β – Λ Ι Λ Λ Υ Α. Ε. Β. Ε

ΕΔΡΑ: 15ο χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας, 145 64 Κηφισιά ▪ Τ.Θ 51288 ▪

ΤΗΛ: 210 6294600

ΓΡΑΦΕΙΟ ΘΕΣ/ΚΗΣ: Αδριανουπόλεως 24, 55133 Καλαμαριά ▪ ΤΗΛ: 2310 480160

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

250 mg/ 20 ml:

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 1980

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 2 Φεβρουαρίου 2006

**10. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση

**11. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ *(ο υπεύθυνος για την αποδέσμευση παρτίδων)***

Βioindustria L.I.M., Via De Ambrosiis, 2-15067 Novi Ligure, Ιταλία.

**12. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**