**Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Cefuroxime Kabi 750 mg, κόνις για ενέσιμο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 750 mg κεφουροξίμης (ως 789 mgνατριούχο κεφουροξίμη).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.77 mmol (ή 40,63 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ένεση/έγχυση).

Λευκού έως υπόλευκου χρώματος σκόνη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Cefuroxime Kabi ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων που αναφέρονται παρακάτω σε ενήλικες και παιδιά, περιλαμβανομένων νεογνών (από τη γέννηση) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

* Πνευμονία της κοινότητας.
* Οξείς παροξυσμοί χρόνιας βρογχίτιδας.
* Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας.
* Λοιμώξεις των μαλακών μορίων: κυτταρίτιδα, ερυσίπελας και λοιμώξεις τραυμάτων.
* Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4)
* Προφύλαξη έναντι λοίμωξης σε γαστρεντερικές (περιλαμβανομένων οισοφαγικών), ορθοπεδικές, καρδιαγγειακές και γυναικολογικές επεμβάσεις (περιλαμβανομένης της καισαρικής τομής).

Στη θεραπεία και την πρόληψη λοιμώξεων στις οποίες είναι πολύ πιθανό ότι υπάρχουν αναερόβιοι οργανισμοί, η κεφουροξίμη πρέπει να χορηγείται με πρόσθετους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες.

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

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

*Πίνακας 1. Ενήλικες και παιδιά ≥ 40kg*

|  |  |
| --- | --- |
| **Ένδειξη** | **Δόση** |
| Πνευμονία της κοινότητας και οξείς παροξυσμοί χρόνιας βρογχίτιδας | 750 mg κάθε 8 ώρες (ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά) |
| Λοιμώξεις μαλακών μορίων: κυτταρίτιδα, ερυσίπελας και λοιμώξεις τραύματος |
| Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις |
| Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας | 1,5 g κάθε 8 ώρες  (ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά) |
| Σοβαρές λοιμώξεις | 750 mg κάθε 6 ώρες (ενδοφλέβια)  1,5 g κάθε 8 ώρες (ενδοφλέβια) |
| Χειρουργική προφύλαξη γαστρεντερικού,  γυναικολογική χειρουργική επέμβαση  (συμπεριλαμβανομένης της καισαρικής τομής)  και ορθοπεδικές επεμβάσεις | 1,5 g με την εισαγωγή της αναισθησίας. Αυτό μπορεί να συμπληρωθεί με δύο δόσεις των 750 mg (ενδομυϊκά) μετά από 8 και 16 ώρες. |
| Χειρουργική προφύλαξη σε καρδιαγγειακές και οισοφαγικές επεμβάσεις | 1,5 g με την εισαγωγή της αναισθησίας, ακολουθούμενη από 750 mg (ενδομυϊκά) κάθε 8 ώρες για επιπλέον 24 ώρες. |

*Πίνακας 2. Παιδιά < 40kg*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Βρέφη και νήπια >3 εβδομάδων και παιδιά < 40 kg** | **Βρέφη (από τη γέννηση έως 3 εβδομάδων)** |
| Πνευμονία της κοινότητας | 30 έως 100 mg/kg/ημέρα (ενδοφλέβια) χορηγούμενα ως 3 ή 4 διαιρεμένες δόσεις. Μία δόση των 60 mg/kg/ημέρα είναι κατάλληλη για τις περισσότερες λοιμώξεις | 30 έως 100mg/kg/ημέρα (ενδοφλέβια) χορηγούμενα ως 2 ή 3 διαιρεμένες δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.2) |
| Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας |
| Λοιμώξεις μαλακών μορίων: κυτταρίτιδα, ερυσίπελας και λοιμώξεις τραύματος |
| Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις |

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η κεφουροξίμη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Ως εκ τούτου, όπως συμβαίνει και με τα λοιπά αντίστοιχα αντιβιοτικά, σε ασθενείς με εκσεσημασμένη νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται να μειώνεται η δοσολογία του Cefuroxime Kabi για να αντισταθμίζεται η βραδύτερη απέκκρισή της.

*Πίνακας 3. Συνιστώμενες δόσεις Cefuroxime Kabi σε νεφρική δυσλειτουργία*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κάθαρση κρεατινίνης** | **Τ1/2 (ώρες)** | **Δόση mg** |
| > 20mL/λεπτό/1,73 m2 | 1,7 – 2,6 | Δεν είναι απαραίτητη η μείωση της τυπικής δόσης (750 mg έως 1,5 g τρίς ημερησίως) |
| 10-20 mL/λεπτό/1,73 m2 | 4,3 – 6,5 | 750 mg δις ημερησίως |
| < 10 mL/λεπτό/1,73m2 | 14,8 – 22,3 | 750 mg μία φορά την ημέρα |
| Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση | 3,75 | Μία επιπλέον δόση των 750 mg θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς κατά το πέρας κάθε συνεδρίας αιμοκάθαρσης επιπλέον της παρεντερικής χρήσης, η νατριούχος κεφουροξίμη μπορεί να ενσωματωθεί στο υγρό περιτοναϊκής κάθαρσης (συνήθως 250 mg για κάθε 2 λίτρα υγρού κάθαρσης) |
| Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε συνεχή αρτηριοφλεβική αιμοκάθαρση (CAVH) ή αιμοδιήθηση υψηλής ροής (HF) σε μονάδες εντατικής θεραπείας | 7,9 – 12,6 (CAVH) 1,6 (HF) | 750 mgδις ημερισίως. Για αιμοδιήθηση χαμηλής ροής ακολουθείστε τη δοσολογία που συνιστάται υπό νεφρική δυσλειτουργία |

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Η κεφουροξίμη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία αυτό δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της κεφουροξίμης.

Τρόπος χορήγησης

Το Cefuroxime Kabi πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση σε χρόνο 3 έως 5 λεπτών απευθείας σε μια φλέβα ή στάγδην μέσω καθετήρα έγχυσης ή με έγχυση σε 30 έως 60 λεπτά ή με βαθιά ενδομυϊκή ένεση.

Οι ενδομυϊκές ενέσεις θα πρέπει να ενίονται καλά μέσα σε ένα σχετικά μεγάλο μυ και δεν θα πρέπει να ενίονται περισσότερα από 750 mg σε ένα σημείο. Για δόσεις μεγαλύτερες από 1,5 g θα πρέπει να

χησιμοποιείται η ενδοφλέβια χορήγηση. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην κεφουροξίμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε αντιβιοτικά της κατηγορίας των κεφαλοσπορινών.

Ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση) σε οποιοδήποτε άλλο τύπο β-λακταμικού αντιβακτηριακού παράγοντα (πενικιλίνες, μονομπακτάμες και καρβαπενέμες).

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

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Όπως με όλους του β-λακταμικούς αντιβακτηριακούς παράγοντες, έχουν αναφερθεί σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η θεραπεία με κεφουροξίμη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να αρχίσει η λήψη κατάλληλων μέτρων έκτακτης ανάγκης.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να καθοριστεί εάν ο ασθενής έχει ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην κεφουροξίμη, σε άλλες κεφαλοσπορίνες ή σε οποιοδήποτε άλλο τύπο β-λακταμικού παράγοντα. Χρειάζεται προσοχή εάν η κεφουροξίμη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό μη σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλους β-λακταμικούς παράγοντες.

Ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρά διουρητικά ή αμινογλυκοσίδες

Τα αντιβιοτικά των κεφαλοσπορινών σε υψηλή δοσολογία πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρά διουρητικά όπως η φουροσεμίδη ή οι αμινογλυκοσίδες. Έχει αναφερθεί νεφρική δυσλειτουργία κατά τη χρήση αυτών των συνδυασμών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στους ηλικιωμένους και στα άτομα με γνωστή προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών

Η χρήση της κεφουροξίμης ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη της *Candida*. Η παρατεταμένη χρήση ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη άλλων μη ευαίσθητων μικροοργανισμών (π.χ. εντερόκοκκοι και *Clostridium difficile*), η οποία μπορεί να επιβάλλει τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβακτηριακούς παράγοντες με τη χρήση της κεφουροξίμης και η βαρύτητα μπορεί να κυμαίνεται από ήπια μέχρι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Αυτή η διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με διάρροια στη διάρκεια ή ως επακόλουθο της χορήγησης κεφουροξίμης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η διακοπή της θεραπείας με κεφουροξίμη και η χορήγηση ειδικής θεραπείας για *Clostridium difficile* θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Δεν πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό.

Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Λόγω του φάσματος δραστικότητάς της, η κεφουροξίμη δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram-αρνητικά μη ζυμογόνα βακτήρια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επίδραση στις διαγνωστικές εξετάσεις

Η ανάπτυξη θετικής εξέτασης Coomb’s που συσχετίζεται με τη χρήση κεφουροξίμης μπορεί να επηρεάσει τη διασταύρωση αίματος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρά παρεμβολή στις μεθόδους αναγωγής του χαλκού (Benedict, Fehling, Clinitest). Ωστόσο, αυτό δε θα πρέπει να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, καθώς μπορεί να παρουσιαστεί και με μερικές άλλες κεφαλοσπορίνες.

Καθώς στην εξέταση σιδηροκυανιούχου μπορεί να συμβεί ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα/πλάσμα σε ασθενείς που λαμβάνουν νατριούχο κεφουροξίμη συνιστάται η χρήση είτε της μεθόδου της οξειδάσης της γλυκόζης είτε της μεθόδου της εξοκινάσης.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Cefuroxime Kabi περιέχει νάτριο. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενη σε νάτριο.

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

Η κεφουροξίμη απεκκρίνεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Η συγχορήγηση με προβενεσίδη δεν συνιστάται. Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης παρατείνει την απέκκριση του αντιβιοτικού και οδηγεί σε αύξηση των μέγιστων επιπέδων στον ορό.

**Δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα και διουρητικά της αγκύλης**

Η χορήγηση υψηλών δόσεων κεφαλοσπορινών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρώς δρώντα διουρητικά (όπως φουροσεμίδη) ή δυνητικά νεφροτοξικά παρασκευάσματα (όπως αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά), καθώς μέσω τέτοιων συνδυασμών δεν μπορεί να αποκλεισθεί η νεφρική δυσλειτουργία.

**Άλλες αλληλεπιδράσεις**

Προσδιορισμός των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα αίματος: Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Η ταυτόχρονη χρήση από του στόματος αντιπηκτικών μπορεί να προκαλέσει αύξηση του INR (international normalised ratio).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Τα στοιχεία από τη χρήση της κεφουροξίμης σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τοξικότητα επί της αναπαραγωγής (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Cefuroxime Kabi θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες μόνο εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο.

Η κεφουροξίμη έχει δειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα και επιτυγχάνει θεραπευτικά επίπεδα στο αμνιακό υγρό και στο αίμα του ομφάλιου λώρου μετά από ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση της δόσης στη μητέρα.

Θηλασμός

Η κεφουροξίμη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στις θεραπευτικές δόσεις, αν και ο κίνδυνος διάρροιας και μυκητιασικής λοίμωξης των βλεννογόνων υμένων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με κεφουροξίμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

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

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της κεφουροξίμης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, με βάση τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες η κεφουροξίμη είναι απίθανο να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία, παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή της χολερυθρίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία βλάβης στο ήπαρ και αντιδράσεις στη θέση ένεσης.

Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω αποτελούν εκτιμήσεις, καθώς για τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν διαθέσιμα κατάλληλα στοιχεία για τον υπολογισμό της επίπτωσης. Επιπλέον, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με τη νατριούχο κεφουροξίμη ενδέχεται να ποικίλει ανάλογα με την ένδειξη.

Δεδομένα από κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό της συχνότητας των πολύ συχνών έως σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συχνότητες που παρουσιάζονται για όλες τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή, εκείνες που συμβαίνουν με συχνότητα <1/10.000) προσδιορίστηκαν κυρίως χρησιμοποιώντας στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και αφορούν μάλλον το ποσοστό αναφορών παρά την πραγματική συχνότητα.

Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες, όλων των βαθμών, παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA, συχνότητα και βαθμό βαρύτητας. Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με τη συχνότητά τους, χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη συνθήκη: 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 και άγνωστης συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία συστήματος οργάνου** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Μη γνωστές** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  |  | υπερανάπτυξη *Candida,*  υπερανάπτυξη *Clostridium difficile* |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης | λευκοπενία, θετική εξέταση Coombs | θρομβοκυτταροπενία,  αιμολυτική αναιμία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, |  |  | φαρμακευτικός πυρετός, διάμεση νεφρίτιδα, αναφυλαξία, δερματική αγγειίτιδα |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού |  | γαστρεντερική ενόχληση | ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (Βλ. παράγραφο 4.4) |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | παροδική αύξηση ηπατικών ενζύμων | παροδική αύξηση χολερυθρίνης |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | δερματικό εξάνθημα, κνίδωση και κνησμός | πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson,  αγγειονευρωτικό οίδημα |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  |  | αυξήσεις κρεατινίνης ορού, αυξήσεις αζώτου ουρίας αίματος και μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | αντιδράσεις στη θέση ένεσης που μπορεί να περιλαμβάνουν άλγος και θρομβοφλεβίτιδα |  |  |
| *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*  Οι κεφαλοσπορίνες ως κατηγορία τείνουν να απορροφώνται στην επιφάνεια των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων και αντιδρούν με αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον του φαρμάκου για την πρόκληση θετικής αντίδρασης Coombs (που μπορεί να επηρεάσει τη διασταύρωση αίματος) και πολύ σπάνια αιμολυτικής αναιμίας.  Παροδικές αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα του ορού ή στη χολερυθρίνη έχουν παρατηρηθεί και είναι συνήθως αναστρέψιμες.  Το άλγος στη θέση της ενδομυϊκής ένεσης είναι πιθανότερο να παρουσιαστεί σε υψηλότερες δόσεις. Ωστόσο, είναι απίθανο να αποτελέσει αιτία διακοπής της θεραπείας. | | | |

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το προφίλ ασφάλειας της νατριούχου κεφουροξίμης στα παιδιά συνάδει με το προφίλ της στους ενήλικες.

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**

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικά επακόλουθα, όπως, μεταξύ άλλων, εγκεφαλοπάθεια, σπασμοί και κώμα. Συμπτώματα υπερδοσολογίας μπορεί να εκδηλωθούν εάν η δόση δεν μειώνεται καταλλήλως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Τα επίπεδα της κεφουροξίμης στον ορό μπορούν να μειωθούν με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

**Γενικές ιδιότητες:**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, Κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενεάς, κωδικός ATC: J01D C02

Μηχανισμός δράσης

Η κεφουροξίμη αναστέλλει τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος μετά από σύνδεση σε πενικιλλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες (PBP). Αυτό συνεπάγεται τη διακοπή της βιοσύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος (πεπτιδογλυκάνη), που οδηγεί σε λύση και απόπτωση του βακτηριακού κυττάρου.

Μηχανισμός ανθεκτικότητας

Η βακτηριακή αντοχή στην κεφουροξίμη οφείλεται ενδεχομένως σε έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους μηχανισμούς:

* υδρόλυση από β-λακταμάσες που περιλαμβάνουν (αλλά δεν περιορίζονται σε) ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs) και Amp-C ένζυμα που μπορεί να επάγονται ή να καταστέλλονται σταθερά σε ορισμένα αερόβια Gram-αρνητικά είδη βακτηρίων,
* μειωμένη συγγένεια πενικιλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών για την κεφουροξίμη
* αδιαπερατότητα εξωτερικής μεμβράνης, που περιορίζει την πρόσβαση της κεφουροξίμης σε πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες σε Gram-αρνητικά βακτήρια,
* βακτηριακές αντλίες εκροής

Οι οργανισμοί που απέκτησαν αντοχή σε άλλες ενέσιμες κεφαλοσπορίνες αναμένεται να είναι ανθεκτικές στη κεφουροξίμη. Ανάλογα με το μηχανισμό αντίστασης, οι οργανισμοί που απέκτησαν αντοχή στις πενικιλίνες μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη ευαισθησία ή αντοχή στη κεφουροξίμη.

Οριακά σημεία νατριούχου κεφουροξίμης

Τα οριακά σημεία ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) που έχουν καθοριστεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) είναι τα εξής (Έκδοση 6.0, ισχύει από 1.1.2016):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Μικροοργανισμός** | **Οριακά σημεία (mg/L)** | |
|  | Susceptible (Ευαίσθητο) | Resistant (Ανθεκτικό) |
| *Enterobacteriaceae1* | ≤ 82 | > 82 |
| *Staphylococcus spp* | Σημείωση3 | Σημείωση3 |
| *Streptococcus A,B,C και G* | Σημείωση4 | Σημείωση4 |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤0,5 | >1 |
| *Streptococci ομάδας Viridans* | ≤0,5 | >0,5 |
| *Haemophilus influenzae* | ≤1 | >2 |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤4 | >8 |
| Οριακά σημεία που δεν σχετίζονται με είδη1 | ≤4 | >8 |
| **1** Τα οριακά σημεία κεφαλοσπορίνης για τα *Enterobacteriaceae* ανιχνεύουν κάθε κλινικά σημαντικό μηχανισμό αντοχής (περιλαμβανομένων των ESBL και των διαμεσολαβούμενων από πλασμίδιο AmpC). Μερικά απομονωμένα στελέχη που παράγουν β-λακταμάσες είναι ευαίσθητα ή ενδιάμεσα στις κεφαλοσπορίνες 3ης ή 4ης γενιάς με αυτά τα οριακά σημεία και θα πρέπει να αναφέρονται όπως εξετάζονται, δηλαδή, η παρουσία ή απουσία μίας ESBL δεν επηρεάζει η ίδια την κατηγοριοποίηση της ευαισθησίας. Η ανίχνευση και ο χαρακτηρισμός της ESBL συνιστώνται για τη δημόσια υγεία και για σκοπούς ελέγχου της λοίμωξης.  2 Τα οριακά σημεία βασίζονται στη θεραπεία υψηλής δόσης (1,5 g × 3) και σχετίζονται με *E. coli, Klebsiella spp. και P. mirabilis* μόνο  3 Η ευαισθησία των σταφυλόκοκκων στις κεφαλοσπορίνες συνάγεται από την ευαισθησία στην κεφοξιτίνη εκτός της κεφιξίμης, της κεφταζιδίμης, της κεφτιβουτένης και της ceftolozane-tazobactam, οι οποίες δεν έχουν οριακά σημεία και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις. Μερικοί ανθεκτικοί στη μεθικιλλίνη S. aureus είναι ευαίσθητοι σε ceftaroline και ceftobiprole.  4 Η ευαισθησία των στρεπτόκοκκων ομάδας A, B, C και G στις κεφαλοσπορίνες συνάγεται από την ευαισθησία στην βενζυλοπενικιλίνη. | | |

Μικροβιολογική ευαισθησία

Ο επιπολασμός της επίκτητης ανθεκτικότητας ενδεχομένως ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και το χρόνο για επιλεγμένα είδη, συνεπώς είναι επιθυμητή η ύπαρξη πληροφοριών σχετικά με την ανθεκτικότητα σε τοπικό επίπεδο, κυρίως κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όταν είναι απαραίτητη, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασμός της ανθεκτικότητας είναι γνωστός και η χρησιμότητα του παράγοντα αμφισβητήσιμη, τουλάχιστον σε κάποιους τύπους λοιμώξεων.

Η κεφουροξίμη είναι συνήθως δραστική έναντι των ακόλουθων μικροοργανισμών *in vitro*.

|  |
| --- |
| **Συνήθως ευαίσθητα είδη** |
| Gram-θετικά αερόβια:  *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος στη μεθικιλλίνη) S  *Streptococcus pyogenes*  *Streptococcus agalactiae* |
| Gram-αρνητικά αερόβια:  *Haemophilus parainfluenzae*  *Moraxella catarrhalis* |
| **Μικροοργανισμοί για τους οποίους η αποκτηθείσα ανθεκτικότητα μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα** |
| Gram-θετικά αερόβια:  *Streptococcus pneumoniae*  Streptococcus mitis (ομάδα viridans) |
| Gram-αρνητικά αερόβια:  *Citrobacter* spp. μη συμπεριλαμβανομένων των *C. freundii*  *Enterobacter* spp. μη συμπεριλαμβανομένων των *E. aerogenes* και *E. cloacae*  *Escherichia coli*  *Haemophilus influenzae*  *Klebsiella pneumoniae*  *Proteus mirabilis*  *Proteus spp* μη συμπεριλαμβανομένων των *P. penneri* και  *P. vulgaris*  *Providencia spp*.  *Salmonella spp.* |
| Gram-θετικά αναερόβια:  *Peptostreptococcus spp.*  *Propionibacterium spp.* |
| Gram-αρνητικά αναερόβια:  *Fusobacterium spp.*  *Bacteroides spp.* |
| **Ενδογενώς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί** |
| Gram-θετικά αερόβια:  *Enterococcus faecalis*  *Enterococcus faecium* |
| Gram-αρνητικά αερόβια:  *Acinetobacter spp*  *Burkholderia cepacia*  *Campylobacter* spp.  *Citrobacter freundii*  *Enterobacter aerogenes*  *Enterobacter cloacae*  *Morganella morganii*  *Proteus penneri*  *Proteus vulgaris*  *Pseudomonas aeruginosa*  *Serratia marcescens*  *Stenotrophomonas maltophilia* |
| Gram-θετικά αναερόβια:  *Clostridium difficile* |
| Gram-αρνητικά αναερόβια:  *Bacteroides fragilis* |
| Άλλα:  *Chlamydia spp*  *Mycoplasma spp*  *Legionella spp* |

$ Όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλλίνη S. aureus είναι ανθεκτικοί στη κεφουροξίμη.

*In vitro* οι δράσεις των αντιβιοτικών της νατριούχου κεφουροξίμης και της αμινογλυκοσίδης σε συνδυασμό έχει δειχθεί ότι είναι τουλάχιστον αθροιστικές με περιστασιακές ενδείξεις συνέργειας.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Μετά από ενδομυϊκή (IM) ένεση κεφουροξίμης σε φυσιολογικούς εθελοντές, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό κυμάνθηκαν από 27 έως 35 μg/mL για δόση των 750 mg και από 33 έως 40 μg/mL για δόση των 1000 mg και επιτεύχθηκαν εντός 30 έως 60 λεπτών μετά τη χορήγηση. Μετά από ενδοφλέβιες (IV) δόσεις των 750 και 1500 mg, οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν περίπου 50 και 100 μg / mL, αντίστοιχα, στα 15 λεπτά.

Η AUC και η Cmax φαίνεται να αυξάνονται γραμμικά με την αύξηση της δόσης πάνω από το εύρος της εφάπαξ δόσης των 250 έως 1000 mg μετά από IM και IV χορήγηση. Δεν υπήρξαν στοιχεία συσσώρευσης της κεφουροξίμης στον ορό από φυσιολογικούς εθελοντές μετά από επανειλημμένη ενδοφλέβια χορήγηση των δόσεων των 1500 mg κάθε 8 ώρες.

Κατανομή

Η σύνδεση με πρωτεΐνες έχει δηλωθεί ως 33 έως 50%, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία. Ο μέσος όγκος κατανομής κυμαίνεται από 9,3 έως 15,8 L/1,73 m2 μετά από IM ή IV χορήγηση στο δοσολογικό φάσμα των 250 έως 1000 mg. Συγκεντρώσεις κεφουροξίμης που υπερβαίνουν τα επίπεδα ελάχιστης αναστολής για τα κοινά παθογόνα μπορούν να επιτευχθούν στην αμυγδαλή, στους παραρρίνιους ιστούς, στο βρογχικό βλεννογόνο, στο οστό, στο πλευριτικό υγρό, στο υγρό άρθρωσης, στο αρθρικό υγρό, στο διάμεσο υγρό, στη χολή, στα πτύελα και στο υδατοειδές υγρό. Η κεφουροξίμη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό όταν οι μήνιγγές φλεγμαίνουν.

Βιομετατροπή

Η κεφουροξίμη δεν μεταβολίζεται.

Αποβολή

Η κεφουροξίμη απεκκρίνεται αμετάβλητη μέσω σπειραματικής διήθησης και νεφρικής σωληναριακής έκκρισης. Η ημίσεια ζωή στον ορό μετά από ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση είναι περίπου 70 λεπτά. Υπάρχει σχεδόν πλήρης ανάκτηση (85% έως 90%) της αμετάβλητης κεφουροξίμης στα ούρα εντός 24 ωρών από τη χορήγηση. Η μεγαλύτερη ποσότητα της κεφουροξίμης απεκκρίνεται εντός των πρώτων 6 ωρών. Ο μέσος όρος νεφρικής κάθαρσης κυμαίνεται από 114 έως 170 mL/min/1,73 m2 μετά από IM ή IV χορήγηση στο δοσολογικό φάσμα των 250 έως 1000 mg.

***Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών***

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη φαρμακοκινητική της κεφουροξίμης μεταξύ ανδρών και γυναικών μετά από εφάπαξ IV bolus ένεση 1000 mg κεφουροξίμης ως νατριούχου άλατος.

Ηλικιωμένοι

Μετά από IM ή IV χορήγηση, η απορρόφηση, κατανομή και απέκκριση της κεφουροξίμης στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι παρόμοια με των νεότερων ασθενών με ισοδύναμη νεφρική λειτουργία. Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την επιλογή της δόσης της κεφουροξίμης και μπορεί να είναι χρήσιμο να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κεφουροξίμης στον ορό έχει δειχθεί ότι παρατείνεται σημαντικά στα νεογνά ανάλογα με την ηλικία κύησης. Ωστόσο, στα μεγαλύτερα βρέφη (ηλικίας >3 εβδομάδων) και στα παιδιά, η ημίσεια ζωή στον ορό των 60 έως 90 λεπτών είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κεφουροξίμη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Όπως συμβαίνει με όλα τα αντίστοιχα αντιβιοτικά, σε ασθενείς με εκσεσημασμένη νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή, C1cr <20 mL/λεπτό) συνιστάται η δοσολογία της κεφουροξίμης να μειώνεται προς αντιστάθμιση της βραδύτερης απέκκρισής της (βλέπε παράγραφο 4.2). Η κεφουροξίμη απομακρύνεται αποτελεσματικά με την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς η κεφουροξίμη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της κεφουροξίμης.

Σχέση PK/PD

Για τις κεφαλοσπορίνες, ο σημαντικότερος δείκτης φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής που συσχετίζεται με *in vivo* αποτελεσματικότητα έχει αποδειχτεί ότι είναι το ποσοστό του μεσοδιαστήματος των δόσεων (%Τ) κατά το οποίο η αδέσμευτη ποσότητα εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) της κεφουροξίμης για κάθε είδος-στόχο (δηλαδή, %T>MIC).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη-κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονιδιοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην ανάπτυξη. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν πιθανότητα καρκινογόνου δράσης.

Η δραστηριότητα γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάσης στα ούρα αρουραίων αναστέλλεται από διάφορες κεφαλοσπορίνες, ωστόσο το επίπεδο της αναστολής είναι μικρότερο με την κεφουροξίμη. Αυτό μπορεί να έχει σημασία στην παρεμβολή σε κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις σε ανθρώπους.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κανένα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με αντιβιοτικά της ομάδας των αμινογλυκοσίδων.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Κατά την διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης κεφουροξίμης δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν άλλες δραστικές ουσίες.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

*Κλειστά φιαλίδια:* 2 χρόνια.

*Μετά την ανασύσταση:* Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά την χρήση έχει αποδειχθεί για 5 ώρες στους 2ºC με 8ºC.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος αποθήκευσης κατά την χρήση και οι συνθήκες είναι στην ευθύνη του χρήστη.

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

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25ºC.

Να φυλάσσονται τα φιαλίδια εντός της εξωτερικής τους συσκευασίας για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Άχρωμα γυάλινα φιαλίδια τύπου II των 15 ml σφραγισμένα με σιλικονοποιημένα πλαστικά πώματα που επικαλύπτονται με επιπώματα αλουμινίου και μπλε πλαστικά αποσπώμενα πώματα.

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την Αποκεντρωμένη Διαδικασία Έγκρισης:

1 φιαλίδιο

10 φιαλίδια

Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην Ελληνική αγορά:

1 φιαλίδιο

10 φιαλίδια

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

**Οδηγίες για την ανασύσταση**

Πίνακας. 4. Όγκοι προσθήκης και συγκεντρώσεις διαλύματος/εναιωρήματος, που μπορεί να χρησιμεύσουν όταν απαιτούνται κλασματικές δόσεις.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Όγκοι προσθήκης και συγκεντρώσεις διαλύματος/εναιωρήματος, οι οποίες μπορεί να χρησιμεύουν όταν απαιτούνται κλασματικές δόσεις** | | | | |
| Μέγεθος φιαλιδίου | | Ποσότητα νερού που απαιτείται να προστεθεί (ml) | Συγκέντρωση κεφουροξίμης κατά προσέγγιση (mg/mL)\*\* | Προϊόν που προκύπτει |
| 750 mg κόνις για ενέσιμο εναιώρημα ή διάλυμα προς ένεση/έγχυση | | | |  |
| 750 mg | ενδομυϊκά  εφάπαξ ενδοφλέβια  ενδοφλέβια έγχυση | 3 mL  τουλάχιστον 6 mL  τουλάχιστον 6 mL \* | 216  116  116 | Εναιώρημα  Διάλυμα  Διάλυμα |

*\*Ανασυσταμένο διάλυμα που προστίθεται σε 50 ή 100 ml συμβατού διαλύματος προς έγχυση (βλέπε πληροφορίες σχετικά με την συμβατότητα παρακάτω)*

*\*\* Ο προκύπτων όγκος του διαλύματος κεφουροξίμης στο ανασυσταθέν μέσο αυξάνεται λόγω του συντελεστή μετατόπισης της φαρμακευτικής ουσίας με αποτέλεσμα τις αναφερόμενες συγκεντρώσεις σε mg/ml.*

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, ελέγξτε οπτικά το ανασυσταμένο διάλυμα ή το εναιώρημα για παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από την χορήγηση.

Ενδομυϊκή ένεση: Μετά την προσθήκη της καθορισμένης ποσότητας διαλύτη για ενδομυϊκή ένεση, δημιουργείται ένα εναιώρημα.

Ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση: Το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνον εάν το διάλυμα είναι διαυγές και πρακτικά ελεύθερο σωματιδίων.

Τα διαλύματα και τα εναιωρήματα έχουν χρώμα που κυμαίνεται από διαυγές έως κίτρινο ανάλογα με την συγκέντρωση, τον διαλύτη και τις συνθήκες φύλαξης που χρησιμοποιήθηκαν.

Προετοιμασία το διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Η κεφουροξίμη των 750 mg πρέπει να ανασυστάται ακολουθώντας τις οδηγίες ανασύστασης της ενδοφλέβιας ένεσης με ενέσιμο ύδωρ (βλέπε παραπάνω πίνακα).

Περαιτέρω αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται σε 50-100 ml ενός από τα παρακάτω συμβατά διαλύματα για έγχυση πριν από την χορήγηση της ενδοφλέβιας έγχυσης:

Η νατριούχος κεφουροξίμη είναι συμβατή με τα παρακάτω διαλύματα έγχυσης. Θα διατηρήσει της δραστικότητά της για έως 5 ώρες στους 2°C έως 8°C σε

* ύδωρ για ενέσιμα
* διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9 %
* διάλυμα glucose 5 %

Για μία μόνον χρήση.

Οποιοδήποτε προϊόν που παραμένει ή υλικό απόρριψης πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Fresenius Kabi Hellas A.E.  
354 Messoghion Ave.  
15341 Agia Paraskevi

Τηλ: +30 210 6542909

Fax: +30 210 6548909

Email: [FKHinfo@fresenius-kabi.com](mailto:FKHinfo@fresenius-kabi.com)

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

3404/13/20-3-2014

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04/05/2010

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας: 20-3-2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**