

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LEVOFLOXACIN/COOPER

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιάλη έγχυσης 100 ml Levofloxacin/Cooper περιέχει ως δραστικό συστατικό λεβοφλοξασίνη ημιϋδρική που αντιστοιχεί σε 500 mg (5 mg/ml) λεβοφλοξασίνη.

Για τα έκδοχα, βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Στους ενήλικες, στους οποίους η παρεντερική αγωγή θεωρείται κατάλληλη, το Levofloxacin/Cooper διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ενδείκνυται για τη θεραπεία των λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη λεβοφλοξασίνη:

- Πνευμονία της κοινότητας
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης

Το διάλυμα Levofloxacin/Cooper χορηγείται με **αργή** ενδοφλέβια έγχυση μια ή δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης και την ευαισθησία του πιθανολογούμενου αιτιοπαθογόνου.

Συνήθως είναι δυνατή μετά από λίγες ημέρες η μετάταξη από την αρχική ενδοφλέβια στην από του στόματος χορήγηση, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή. Βάσει της βιοϊσοδυναμίας της από του στόματος και της παρεντερικής μορφής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ίδια δοσολογία.

Διάρκεια της αγωγής

Η διάρκεια της αγωγής ποικίλλει ανάλογα με την πορεία της λοίμωξης. Όπως ισχύει με όλα τα αντιβιοτικά, η χορήγηση του ενέσιμου διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση Levofloxacin/Cooper θα πρέπει να συνεχίζεται το λιγότερο για 48 έως 72 ώρες αφότου ο ασθενής είναι άπυρετος ή υπάρχουν ενδείξεις εκρίζωσης των βακτηριδίων.

Τρόπος χορήγησης

Το ενέσιμο διάλυμα Levofloxacin/Cooper χορηγείται με **αργή** ενδοφλέβια έγχυση μια ή δύο φορές ημερησίως. Ο χρόνος έγχυσης είναι το λιγότερο 60 λεπτά για 500 mg ενέσιμο διάλυμα Levofloxacin/Cooper (βλ 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Είναι δυνατή μετά από λίγες ημέρες η μετάταξη από την ενδοφλέβια στην από του στόματος χορήγηση, στην ίδια δοσολογία, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή.

Για ασυμβατότητες βλ. 6.2 και συμβατότητα με άλλα διαλύματα έγχυσης βλ. 6.6.

Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα συνίσταται για το Levofloxacin/Cooper.

Δοσολογία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >50 ml/min)

Ένδειξη	Ημερήσιο δοσολογικό σχήμα (ανάλογα με τη σοβαρότητα)
Πνευμονία της κοινότητας	500 mg μια ή δύο φορές ημερησίως
Επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας	250 ¹ mg εφάπαξ ημερησίως
Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα	500 mg εφάπαξ ημερησίως
Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων	500 mg δύο φορές ημερησίως

¹ Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αύξηση της δόση στις σοβαρές λοιμώξεις.

Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤50 ml/min)

	Δοσολογικό σχήμα		
	250mg/24ωρο	500mg/24ωρο	500mg/12ωρο
Κάθαρση Κρεατινίνης	Πρώτη δόση: 250mg	Πρώτη δόση: 500mg	Πρώτη δόση: 500mg
50-20 ml/min	Μετά: 125/mg/24ωρο	Μετά: 250mg/24ωρο	Μετά: 250mg/12ωρο
19-10 ml/min	Μετά: 125/mg/48ωρο	Μετά: 125/mg/24ωρο	Μετά: 125/mg/12ωρο
<10 ml/min (συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης και CAPD) ¹	Μετά: 125/mg/48ωρο	Μετά: 125mg/24ωρο	Μετά: 125mg/24ωρο

¹ Δεν είναι απαραίτητη η συμπλήρωση της δόσης μετά από αιμοκάθαρση ή συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD).

Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας καθώς η λεβοφλοξασίνη δεν μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς εκτός από αυτή που επιβάλλεται λαμβάνοντας υπόψη τη νεφρική λειτουργία.

4.3. Αντενδείξεις

Το ενέσιμο διάλυμα Levofloxacin/Cooper δεν πρέπει να χρησιμοποιείται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη λεβοφλοξασίνη, άλλες κινολόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα,
- σε επιληπτικούς ασθενείς,
- σε ασθενείς με ιστορικό αλλοιώσεων των τενόντων, ιστορικό τενοντίτιδας ή ρήξης τενόντων που σχετίζονται με τη χορήγηση φθοριοκινολόνης,
- σε παιδιά ή έφηβους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης,
- κατά τη διάρκεια της κύησης,
- σε θηλάζουσες μητέρες.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στις περισσότερες περιπτώσεις βαρύτατων περιστατικών πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας το Levofloxacin/Cooper μπορεί να μην είναι η καλύτερη θεραπεία.

Στις νοσοκομειακές λοιμώξεις λόγω *P. aeruginosa* μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία συνδυασμού.

Χρόνος έγχυσης

Πρέπει να τηρείται ο συνιστώμενος χρόνος των 60 λεπτών για τα 500 mg του ενέσιμου διαλύματος Levofloxacin/Cooper για έγχυση. Είναι γνωστό για την οφλοξασίνη ότι κατά τη διάρκεια της έγχυσης μπορεί να αναπτυχθεί ταχυκαρδία και περιστασιακή μείωση της πίεσης του αίματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί κυκλοφορική ανεπάρκεια σαν συνέπεια μεγάλης πτώσης της πίεσης του αίματος. Η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως αν παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης της λεβοφλοξασίνης (*l*-ισομερές της οφλοξασίνης) εμφανής πτώση της πίεσης του αίματος.

Τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα

Σπάνια μπορεί να εκδηλωθεί τενοντίτιδα. Πιο συχνά παρουσιάζεται στον Αχίλλειο τένοντα και μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη τένοντα. Πιο επιρρεπείς στην τενοντίτιδα και στη ρήξη τένοντα είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 60 ετών, όσοι ασκούνται έντονα, όσοι υπόκεινται σε μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή καθώς και ασθενείς που ήταν για αρκετό διάστημα κλινίτριες και βρίσκονται στην αρχική περίοδο ανάρρωσης. Στενή ιατρική παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι συνεπώς απαραίτητη στην περίπτωση που υπόκεινται σε αγωγή με Levofloxacin/Cooper. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους αν εμφανίσουν συμπτώματα τενοντίτιδας. Αν πιθανολογείται τενοντίτιδα, η θεραπεία με Levofloxacin/Cooper θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη αγωγή (π.χ. ακινητοποίηση) για τον τένοντα που προσβλήθηκε.

Νόσος που σχετίζεται με το *Clostridium difficile*

Διάρροια, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή, επιμένουσα ή και αιμορραγική, κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με Levofloxacin/Cooper μπορεί να είναι σύμπτωμα νόσου που σχετίζεται με *Clostridium difficile*, η σοβαρότερη μορφή της οποίας είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Αν υπάρχει υποψία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, πρέπει να διακόπτεται αμέσως το Levofloxacin/Cooper και να χορηγούνται στους ασθενείς βοηθητικά μέτρα ± ειδική θεραπεία χωρίς καθυστέρηση (π.χ. από του στόματος χορήγηση βανκομυκίνης). Σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις αντενδείκνυνται τα προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα του εντέρου.

Ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς

Το Levofloxacin/Cooper αντενδεικνύεται σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας. Όπως και με άλλες κινολόνες, πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερα μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς, όπως ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται φενμπουφένη και παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των εγκεφαλικών σπασμών (όπως η θεοφυλλίνη) (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις»).

Ασθενείς με έλλειψη G-6-PD

Ασθενείς με λανθάνουσα ή υπάρχουσα έλλειψη του ενζύμου G-6-PD μπορεί να είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν θεραπεύονται με κινολόνες και γι' αυτό η λεβοφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Καθώς η λεβοφλοξασίνη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Levofloxacin/Cooper σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Πρόληψη φωτοευαισθησίας

Παρ' όλο ότι η φωτοευαισθησία είναι πολύ σπάνια με τη λεβοφλοξασίνη, συνιστάται για την πρόληψη αυτής οι ασθενείς να μην εκτίθενται χωρίς λόγο σε έντονο ηλιακό φως ή σε τεχνητές υπεριώδεις ακτίνες (π.χ. λάμπα ηλιακής ακτινοβολίας, solarium). Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, εάν εμφανισθεί φωτοευαισθησία.

Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Λόγω πιθανής αύξησης των τιμών των εξετάσεων για την εκτίμηση της πήξης του αίματος (PT/INR) ή/και αιμορραγίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιο ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη), θα πρέπει στους ασθενείς αυτούς να παρακολουθείται η πήξη του αίματος με (PT/INR) για τον κίνδυνο αιμορραγίας. (βλ. 4,5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων»).

Ψυχωσικές αντιδράσεις

Ψυχωσικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χορηγούνται κινολόνες συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχουν εμφανιστεί ψυχωσικές αντιδράσεις με αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της τάσης ή της ιδέας για αυτοκτονία, ακόμα και μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης της λεβοφλοξασίνης (βλ. 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει τέτοιες αντιδράσεις η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η λεβοφλοξασίνη χορηγείται σε ψυχωσικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικής νόσου.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Άλατα σιδήρου, αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αλουμίνιο, πολυβιταμινούχα με ψευδάργυρο

Η απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης μειώνεται σημαντικά όταν συγχωρηγούνται με το Levofloxacin/Cooper άλατα σιδήρου ή αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο ή πολυβιταμινούχα με ψευδάργυρο. Συνιστάται σκευάσματα που περιέχουν τα ανωτέρω να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση του Levofloxacin/Cooper. Δεν έχει βρεθεί αλληλεπίδραση με ανθρακικό ασβέστιο.

Σουκραλφάτη

Η βιοδιαθεσιμότητα του Levofloxacin/Cooper μειώνεται σημαντικά όταν συγχωρηγείται με σουκραλφάτη. Αν ο ασθενής πρόκειται να λάβει σουκραλφάτη και Levofloxacin/Cooper είναι καλύτερα να χορηγείται η σουκραλφάτη 2 ώρες μετά τη χορήγηση του Levofloxacin/Cooper.

Θεοφυλλίνη, φενμπουφένη ή παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Σε μια κλινική μελέτη δεν βρέθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της λεβοφλοξασίνης με θεοφυλλίνη. Εν τούτοις η συγχωρήγηση άλλων κινολονών με θεοφυλλίνη αύξησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτήν. Γι' αυτό τα επίπεδα της θεοφυλλίνης πρέπει να ελέγχονται σε περίπτωση συγχωρήγησης με το Levofloxacin/Cooper. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί μείωση του ουδού των εγκεφαλικών σπασμών όταν οι κινολόνες συγχωρηγούνται με θεοφυλλίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή άλλα φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των σπασμών. Οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης ήταν 13% υψηλότερες παρουσία φενμπουφένης από ό,τι όταν χορηγείται μόνη.

Προβενεσίδη και σιμετιδίνη

Η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη είχαν μια στατιστικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση της λεβοφλοξασίνης. Η νεφρική κάθαρση της λεβοφλοξασίνης μειώνεται από τη σιμετιδίνη (24%) και την προβενεσίδη (34%). Αυτό συμβαίνει γιατί και τα δύο φάρμακα μπορούν να εμποδίσουν τη σωληναριακή απέκκριση της λεβοφλοξασίνης. Ωστόσο, στις δόσεις που δοκιμάστηκαν στη μελέτη η στατιστικά σημαντική φαρμακοκινητική διαφορά είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία. Συνιστάται προσοχή όταν η λεβοφλοξασίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που επιδρούν στη σωληναριακή απέκκριση όπως η προβενεσίδη και η σιμετιδίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία.

Κυκλοσπορίνη

Η ημιπερίοδος ζωής της κυκλοσπορίνης αυξάνεται κατά 33% όταν συγχωρηγείται με λεβοφλοξασίνη.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Αυξημένες τιμές των εξετάσεων για την εκτίμηση της πήξης του αίματος (PT/INR) ή και αιμορραγία η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται λεβοφλοξασίνη σε συνδυασμό με κάποιον ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη). Συνεπώς θα πρέπει στους ασθενείς αυτούς να παρακολουθείται η πήξη του αίματος με (PT/INR) για τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Κλινικές φαρμακολογικές μελέτες διεξήχθησαν για να ερευνηθεί η πιθανότητα φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στη λεβοφλοξασίνη και τα κοινά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης δεν επηρεάζεται με τρόπο που να έχει κλινική σημασία όταν η λεβοφλοξασίνη συγχωρηγείται με τα ακόλουθα φάρμακα: ανθρακικό ασβέστιο, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, ρανιτιδίνη, βαρφαρίνη.

Επειδή η συγχορήγηση άλλων κινολονών με αντιδιαβητικά από του στόματος έχει προκαλέσει υπογλυκαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε περίπτωση συγχορήγησης τους με το Levofloxacin/Cooper.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δεν προκάλεσαν ιδιαίτερη ανησυχία. Ωστόσο, η απουσία στοιχείων σε ανθρώπους και λόγω του κινδύνου που εμφανίζεται σε πειράματα της καταστροφής του συζευκτικού χόνδρου του αναπτυσσόμενου οργανισμού από τις φθοριοκινολόνες, το Levofloxacin/Cooper δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους.

Γαλουχία

Απουσία στοιχείων σε ανθρώπους και λόγω του κινδύνου που εμφανίζεται σε πειράματα της καταστροφής του συζευκτικού χόνδρου του αναπτυσσόμενου οργανισμού από τις φθοριοκινολόνες, το Levofloxacin/Cooper δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ζάλη/ίλιγγος, νωθρότητα, διαταραχές της όρασης) δυνατόν να επηρεάσουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενή και γι' αυτό να δημιουργήσουν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμό μηχανημάτων).

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες που ακολουθούν βασίζονται σε στοιχεία από κλινικές μελέτες σε περισσότερους από 5.000 ασθενείς και σε εκτεταμένη εμπειρία μετά της κυκλοφορία του προϊόντος. Έχει χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη βαθμολόγηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές	περισσότερο από	10%
Συχνές	1%	έως 10%
Ασυνήθεις	0,1%	έως 1%
Σπάνιες	0,01%	έως 0,1%
Πολύ σπάνιες	λιγότερο από	0,01%

Μεμονωμένες περιπτώσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις

Ασυνήθεις: κνησμός, εξάνθημα,

Σπάνιες: κνίδωση, βρογχόσπασμος / δύσπνοια,

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, υπόταση, αναφυλακτικού τύπου shock, φωτοευαισθησία,

Μεμονωμένες περιπτώσεις: σοβαρό φυσαλιδώδες εξάνθημα όπως σύνδρομο Stevens – Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και πολύμορφο ερύθημα.

Δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις των βλεννογόνων, αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί μερικές φορές να παρουσιαστούν ακόμη και μετά την πρώτη δόση.

Γαστρεντερικό, μεταβολισμός

Συχνές: ναυτία, διάρροια,

Ασυνήθεις: ανορεξία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία,

Σπάνιες: αιμορραγική διάρροια η οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα εντεροκολίτιδας,

συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας,

Πολύ σπάνιες: υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς.

Νευρολογικό, Ψυχιατρικές διαταραχές

Ασυνήθεις: κεφαλαλγία, ζάλη/ίλιγγος, νοθρότητα, αϋπνία,

Σπάνιες: παραισθησία, τρόμος, άγχος, κατάθλιψη, ψυχωσικές αντιδράσεις, ανησυχία, σύγχυση, σπασμός,

Πολύ σπάνιες: υπαισθησία, διαταραχές της όρασης και της ακοής, διαταραχές της γεύσης και της όσφρησης, ψευδαισθήσεις, ψυχωσικές αντιδράσεις με αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της τάσης ή της ιδέας για αυτοκτονία.

Καρδιακό

Σπάνιες: ταχυκαρδία, υπόταση

Πολύ σπάνιες: shock (αναφυλακτικού τύπου)

Μεμονωμένες περιπτώσεις: παράταση του διαστήματος QT (βλ. κεφ. 4.9)

Μυοσκελετικό

Σπάνιες: αρθραλγία, μυαλγία, αλλοιώσεις στους τένοντες συμπεριλαμβανομένης της τενοντίτιδας (π.χ. Αχίλλειος τένοντας) (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Πολύ σπάνιες: ρήξη τένοντος, (π.χ. Αχίλλειος τένοντας), όπως και με τις άλλες φθοριοκινολόνες αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να παρουσιασθεί μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη της αγωγής και μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Μυϊκή αδυναμία, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: ραβδομύλυση

Ήπαρ, νεφροί

Συχνές: αύξηση των ηπατικών ενζύμων (π.χ. ALT/AST),

Ασυνήθεις: αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της κρεατινίνης ορού,

Πολύ σπάνιες: ηπατικές αντιδράσεις όπως ηπατίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (π.χ. λόγω ενδιάμεσης νεφρίτιδας).

Αίμα

Ασυνήθεις: ηωσινοφιλία, λευκοπενία,

Σπάνιες: ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία,

Πολύ σπάνιες: ακοκκιοκυτταραιμία,

Μεμονωμένες περιπτώσεις: αιμολυτική αναιμία, πανκυτταροπενία.

Άλλες

Συχνές: πόνος, ερυθρότητα στο σημείο της έγχυσης και φλεβίτιδα

Ασυνήθεις: αδυναμία, μυκητιάσεις και ανάπτυξη άλλων ανθεκτικών μικροοργανισμών,

Πολύ σπάνιες: αλλεργική πνευμονίτιδα, πυρετός.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν σχετισθεί με τη χορήγηση των φθοριοκινολονών:

- εξωπυραμδικά συμπτώματα και άλλες διαταραχές του μυϊκού συντονισμού,
- αγγειίτιδα υπερευαισθησίας,
- κρίση πορφουρίας σε ασθενείς με πορφουρία.

4.9. Υπερδοσολογία

Σύμφωνα με τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα ή κλινικές φαρμακολογικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν με δόσεις μεγαλύτερες των θεραπευτικών, τα πλέον σημαντικά σημεία που αναμένεται να εκδηλωθούν μετά από οξεία υπερδοσολογία είναι τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως σύγχυση, ζάλη, διαταραχή της συνείδησης και παροξυσμός σπασμών, επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να εφαρμόζεται θεραπεία των συμπτωμάτων. Εξαιτίας της πιθανότητας επιμήκυνσης του διαστήματος QT θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η αιμοκάθαρση, συμπεριλαμβανομένης της περιτοναϊκής κάθαρσης και της CAPD, δεν μπορεί να απομακρύνει τη λεβοφλοξασίνη από το σώμα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01MA12

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η λεβοφλοξασίνη είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοριοκινολονών και είναι το S(-) εναντιομερές (εργαστηριακή μορφή) της ρακεμικής φαρμακευτικής ουσίας οφλοξασίνη.

Τρόπος δράσης

Η λεβοφλοξασίνη ως αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοριοκινολονών δρα στο σύμπλεγμα DNA – DNA-γυράση και στην τοποϊσομεράση IV.

Όρια ευαισθησίας

Τα ακόλουθα προκαταρκτικά NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) συνιστώμενα MIC όρια ευαισθησίας, χωρίζουν τους ευαίσθητους από τους ενδιάμεσης ευαισθησίας οργανισμούς και τους ενδιάμεσης ευαισθησίας από τους ανθεκτικούς οργανισμούς:

MIC (μg/ml)

≤ 2 Ευαίσθητοι

4 Ενδιάμεσης ευαισθησίας

≥ 8 Ανθεκτικοί

Όσον αφορά ειδικά στους *H. influenzae* και *H. parainfluenzae* στελέχη με MIC > 2 μg/ml θεωρούνται ανθεκτικά.

Αντιβακτηριακό φάσμα

Η συχνότητα της αντοχής για ορισμένα είδη μπορεί να διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά και είναι επιθυμητές τοπικές πληροφορίες αντοχής, ιδιαίτερα όταν θεραπεύονται σοβαρές λοιμώξεις. Γι' αυτό οι πληροφορίες που παρουσιάζονται είναι μόνο κατά προσέγγιση της πιθανότητας να είναι ένας μικροοργανισμός ευαίσθητος στη λεβοφλοξασίνη ή όχι. Εδώ αναφέρονται μόνο οι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με τις ενδείξεις.

In vitro αντιβακτηριακό φάσμα

Ευαίσθητοι			
Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί:			
<i>Enterococcus faecalis</i> ¹	10-35%	<i>Streptococci</i> , ομάδας C και G	
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{1 methi-S}		<i>Streptococcus agalactiae</i>	

<i>Staphylococcus αρνητικός στην κοαγκουλάση methi-S(1)</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0-30%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ peni-I/S/R <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹	
Αερόβιοι Gram – αρνητικοί μικροοργανισμοί:			
<i>Acinetobacter baumannii</i> ¹	40%	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ¹	<5-10%
<i>Citrobacter freundii</i> ¹	7%	<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ β+ / β-	
<i>Eikenella corrodens</i>		<i>Morganella morganii</i> ¹	5%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30%	<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Enterobacter agglomerans</i>		<i>Proteus mirabilis</i> ¹	0.-15%
<i>Enterobacter cloacae</i> ¹	7%	<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Escherichia coli</i> ¹	0-20% ²	<i>Providencia rettgeri</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ ampi-S/R		<i>Providencia stuartii</i>	35%
<i>Haemophilus para-influenzae</i> ¹		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	10-50%
<i>Klebsiella oxytoca</i>		<i>Serratia marcescens</i> ¹	7%
Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:			
<i>Bacteroides fragilis</i>		<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>			
Άλλοι μικροοργανισμοί:			
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ¹		<i>Legionella pneumophila</i> ¹	
<i>Chlamydia psittaci</i>		<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹	
<i>Chlamydia trachomatis</i>		<i>Mycoplasma hominis</i>	
		<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Ενδιάμεσης ευαισθησίας			
Αερόβιοι Gram – θετικοί μικροοργανισμοί:		Αερόβιοι Gram – αρνητικοί μικροοργανισμοί:	
		<i>Burkholderia cepacia</i>	
Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:			
<i>Bacteroides ovatus</i>		<i>Bacteroides vulgatus</i>	
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i>		<i>Clostridium difficile</i>	
Ανθεκτικοί			
Αερόβιοι gram-θετικοί μικροοργανισμοί:			
<i>Staphylococcus aureus methi-R</i>		<i>Staphylococcus αρνητικός στην κοαγκουλάση methi-R</i>	

¹η κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες.

²(ποσοστό 20% αφορά στην Ισπανία και Πορτογαλία)

Άλλες πληροφορίες

Ο βασικός μηχανισμός αντοχής είναι λόγω της μετάλλαξης της *A-γυράσης*. *In vitro* υπάρχει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ οφλοξασίνης και άλλων φθοριοκινολονών.

Επίκτητη αντοχή με λεβοφλοξασίνη έχει πρόσφατα καταγραφεί (1997):

- *S.pneumoniae*: Γαλλία ≤ 1%
- *H. influenzae*: σπάνια

Λόγω του μηχανισμού δράσης, δεν υπάρχει γενικά διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ λεβοφλοξασίνης και άλλων ομάδων αντιβακτηριακών παραγόντων.

Στις νοσοκομειακές λοιμώξεις που οφείλονται σε *P. Aeruginosa* μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία συνδυασμού.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση η απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε μια ώρα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 100%. Η

λεβοφλοξασίνη ακολουθεί γραμμική φαρμακοκινητική σε κλίμακα 50-600mg.

Η τροφή έχει μικρή επίδραση στην απορρόφηση της λεβοφλοξασίνης.

Κατανομή

Περίπου το 30-40% της λεβοφλοξασίνης δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του ορού. Πολλαπλές δόσεις 500 mg λεβοφλοξασίνης εφάπαξ ημερησίως παρουσίασαν αμελητέα συσσώρευση. Με δόσεις λεβοφλοξασίνης 500mg δύο φορές ημερησίως υπάρχει μια μέτρια αλλά αναμενόμενη συσσώρευση. Σταθερή κατάσταση (steady-state) επιτυγχάνεται μέσα σε 3 ημέρες.

Διείσδυση στους ιστούς και στα υγρά του σώματος:

Διείσδυση στο βρογχικό βλεννογόνο, στο υγρό του εσωτερικού τοιχώματος του επιθηλίου (epithelial lining fluid, ELF)

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης στο βρογχικό βλεννογόνο, στο υγρό του εσωτερικού τοιχώματος του επιθηλίου μετά από του στόματος χορήγηση 500 mg είναι 8,3 μg/g και 10,8 μg/ml αντίστοιχα. Αυτές επιτυγχάνονται περίπου μια ώρα μετά τη χορήγηση.

Διείσδυση στον πνευμονικό ιστό

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον πνευμονικό ιστό μετά από του στόματος χορήγηση 500 mg είναι περίπου 11,3 μg/g και επιτυγχάνονται σε 4 έως 6 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στους πνεύμονες συνεπώς υπερβαίνουν αυτές του πλάσματος.

Διείσδυση στο υγρό των φυσαλίδων

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης στο υγρό των φυσαλίδων είναι περίπου 4,0 και 6,7 μg/ml και επιτυγχάνονται 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση ακολουθώντας 3ημερη αγωγή με 500 mg μια ή δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα.

Διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Η λεβοφλοξασίνη έχει φτωχή διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Διείσδυση στο προστατικό ιστό

Μετά την από του στόματος χορήγηση 500 mg λεβοφλοξασίνης εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες, οι μέσες συγκεντρώσεις στον προστατικό ιστό ανέρχονται σε 8,7 μg/g, 8,2 μg/g και 2 μg/g, αντίστοιχα ύστερα από 2 ώρες, 6ώρες και 24ώρες. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης στον προστάτη έναντι του πλάσματος είναι 1,84.

Συγκέντρωση στα ούρα

Οι μέσες συγκεντρώσεις στα ούρα 8-12 ώρες μετά από εφάπαξ χορήγηση 150 mg, 300 mg ή 500 mg λεβοφλοξασίνη ήταν 44 mg/l, 91mg/l και 200mg/l, αντίστοιχα.

Μεταβολισμός

Η λεβοφλοξασίνη μεταβολίζεται σε πολύ μικρή έκταση, οι μεταβολίτες είναι η desmethyl-levofloxacin και η levofloxacin N-oxide. Αυτοί οι μεταβολίτες αντιστοιχούν με λιγότερο από 5% της δόσης που αποβάλλεται στα ούρα. Η λεβοφλοξασίνη είναι στερεοχημικά σταθερή και δεν υφίσταται πολική μετατροπή.

Απέκκριση

Μετά την από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση, η λεβοφλοξασίνη αποβάλλεται από το πλάσμα ($t_{1/2}$: 6-8 ώρες) σχετικά αργά. Η απέκκριση είναι κυρίως νεφρική (> 85% της χορηγηθείσας δόσης).

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση, που δείχνει ότι η από του στόματος και η ενδοφλέβια οδός χορήγηση μπορούν να εναλλαχθούν.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης επηρεάζεται από τη νεφρική βλάβη. Όταν μειώνεται η νεφρική λειτουργία μειώνονται επίσης η νεφρική απέκκριση και κάθαρση ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνει, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί:

Cl_{cr} [ml/min]	<20	20-40	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [ώρες]	35	27	9

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην κινητική της λεβοφλοξασίνης ανάμεσα σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς εκτός από αυτές που σχετίζονται με τις διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης.

Διαφορές γένους

Χωριστές αναλύσεις για ασθενείς και των δύο φύλλων έδειξαν μικρή έως οριακή διαφορά ανάλογα με το γένος στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι αυτή η διαφορά των γενών είναι κλινικής σημασίας.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Οι μέσες τιμές LD_{50} που λαμβάνονται σε ποντικούς και αρουραίους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση λεβοφλοξασίνης κυμαίνονται από 250-400 mg/kg, στους σκύλους οι LD_{50} τιμές ήταν περίπου 200 mg/kg ενώ ένα στα δύο πειραματόζωα που έλαβαν αυτή τη δόση πέθαναν.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας

Μελέτες διάρκειας ενός μηνός με ενδοφλέβια χορήγηση διεξήχθησαν σε αρουραίους (20, 60, 180 mg/kg/ημέρα) και πιθήκους (10, 25, 63 mg/kg/ημέρα) και μια μελέτη τριών μηνών σε αρουραίους (10, 30, 90 mg/kg/ημέρα). Τα επίπεδα που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες [«No Observed Adverse Effects Levels» (NOEL)] σε μελέτες με αρουραίους βρέθηκαν να είναι 20 και 30 mg/kg/ημέρα στην ενός μηνός και στην τριών μηνών μελέτη αντίστοιχα. Βρέθηκαν κρύσταλλοι στα ούρα και στις δύο μελέτες με δόσεις 20 mg/kg/ημέρα και άνω. Υψηλές δόσεις (180 mg/kg/ημέρα για ένα μήνα ή 30 mg/kg/ημέρα και άνω για τρεις μήνες) μειώνουν ελάχιστα την κατανάλωση φαγητού και το σωματικό βάρος. Αιματολογική εξέταση έδειξε μείωση των ερυθροκυττάρων και αύξηση των λευκοκυττάρων και των δικτυοερυθροκυττάρων στο τέλος της μελέτης του ενός μηνός αλλά όχι στη μελέτη των τριών μηνών.

Το NOEL στη μελέτη με πιθήκους βρέθηκε να είναι 63 mg/kg/ημέρα με μόνο μικρή μείωση της κατανάλωσης νερού και ύδατος σ' αυτή τη δόση.

Τοξικότητα αναπαραγωγής

Η λεβοφλοξασίνη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα των αρουραίων σε υψηλές από του στόματος δόσεις όπως 360 mg/kg/ημέρα ή ενδοφλέβιες δόσεις 100 mg/kg/ημέρα.

Η λεβοφλοξασίνη δεν είναι τερατογόνος στους αρουραίους σε υψηλές από του στόματος δόσεις όπως 810 mg/kg/ημέρα ή σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις όπως 160 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν από του στόματος δόσεις μέχρι 50 mg/kg/ημέρα ή ενδοφλέβια έως 25 mg/kg/ημέρα.

Η λεβοφλοξασίνη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα και η μόνη δράση της στα έμβρυα ήταν καθυστέρηση της ωρίμανσης σαν αποτέλεσμα της ενδομήτριας τοξικότητας.

Μεταλλαξιογόνος δράση

Η λεβοφλοξασίνη δεν προκαλεί γονιδιακή μετάλλαξη σε κύτταρα βακτηρίων ή θηλαστικών, αλλά *in vitro* προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες στα κύτταρα των πνευμόνων κινέζικων hamster (CHL) με ή παραπάνω από 100 µg/ml, απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. *In vivo* δοκιμασίες (μικροπύρηνα, ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων, μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, θανατηφόρες δοκιμασίες) δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δράση.

Φωτοτοξικότητα

Μελέτες σε ποντίκια μετά από του στόματος και μετά από ενδοφλέβιες δόσεις έδειξαν ότι η λεβοφλοξασίνη έχει φωτοτοξική δράση μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις. Η λεβοφλοξασίνη δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δράση με φωτομεταλλαξιογόνο μέθοδο και μειώθηκε η ανάπτυξη όγκων με φωτοκαρκινογόνο μέθοδο.

Καρκινογόνος δράση

Δεν παρουσιάστηκε καμία ένδειξη καρκινογόνου δράσης σε μια μελέτη δύο χρόνων σε αρουραίους με χορήγηση μέσω της τροφής (0, 10, 30 και 100 mg/kg/ημέρα).

Τοξικότητα στις αρθρώσεις

Όπως και με τις άλλες φθοριοκινολόνες, η λεβοφλοξασίνη εμφανίζει δράση στους χόνδρους (φυσαλίδες και κοιλότητες) σε αρουραίους και σκύλους. Αυτά τα ευρήματα είναι πιο εμφανή σε νεαρά πειραματόζωα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Το ενέσιμο διάλυμα Levofloxacin/Cooper περιέχει τα ακόλουθα έκδοχα:

Sodium chloride, Hydrochloric acid concentrated, Sodium hydroxide, Water for injections.

6.2. Ασυμβατότητες

Το ενέσιμο διάλυμα Levofloxacin/Cooper δεν πρέπει να αναμειγνύεται με ηπαρίνη και αλκαλικά διαλύματα (π.χ. ανθρακούχο νάτριο).

6.3. Διάρκεια ζωής

Χρόνος ζωής του ετοιμού προϊόντος: 36 μήνες σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

Χρόνος ζωής μετά την αποσυσκευασία: 3 ημέρες (σε συνθήκες εσωτερικού φωτισμού).

Χρόνος ζωής μετά τη διάτρηση του ελαστικού πώματος εισχώρησης: βλ. παράγραφο 6.6.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείτε τον περιέκτη στην εξωτερική συσκευασία για να προφυλάσσεται από το φως.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη ή πλαστική, άχρωμη φιάλη των 100 ml με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο και αποσπώμενο πώμα από πολυπροπυλένιο η οποία φέρει ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Ανά μία φιάλη συσκευάζεται σε κουτί από χαρτόνι και συνοδεύεται από φύλλο οδηγιών χρήσης.

6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Το ενέσιμο διάλυμα Levofloxacin/Cooper πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως (εντός 3 ωρών) μετά τη διάτρηση του ελαστικού πώματος εισχώρησης προς αποφυγή βακτηριακής επιλοίμωξης. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης δεν είναι απαραίτητο να προφυλάσσεται από το φως.

Ανάμειξη με άλλα διαλύματα για έγχυση:

Το ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση Levofloxacin/Cooper είναι συμβατό με τα ακόλουθα διαλύματα για έγχυση:

0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου

5% δεξτρόζη

2,5% δεξτρόζη σε διάλυμα Ringer

Συνδυασμός διαλυμάτων για παρεντερική διατροφή (αμινοξέα, υδατάνθρακες, ηλεκτρολύτες).

Βλ. 6.2 για ασυμβατότητες.

Ελέγξτε τη φιάλη πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, κιτρινο-πράσινο και δεν περιέχει σωματίδια.

6.7. Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας / υπεύθυνος κυκλοφορίας

ΚΟΠΕΡ Α.Ε., Αριστοβούλου 64, Κάτω Πετράλωνα, 118 53, Αθήνα

Τηλ.: 210 3462102, 210 3462108, Fax.:210 3461611

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

53051/27-07-2010

Κωδικός Προϊόντος ΕΟΦ: 2864401

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

23-9-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούλιος 2011.