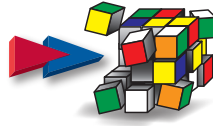


Fugentin®

Αμοξικιλίνη-Κλαβουλανικό οξύ



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FUGENTIN® Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (875+125) mg/tab.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 875mg αμοξικιλίνης (ως τριυδρική) και 125mg κλαβουλανικού οξέος (με την μορφή άλατος καλίου).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fugentin® ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε ενήλικους και παιδιά (βλ. παρ. 4.2, 4.4 και 5.1):

- Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (επαρκώς διαγνωσμένη)
- Οξεία μέση ωτίτιδα
- Οξείες επιδεδυνώσες χρόνιας βρογχίτιδας (επαρκώς διαγνωσμένες)
- Εξωνοσοκομειακή πνευμονία
- Κυστίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Δερματικές λοιμώξεις και λοιμώξεις μαλακών μορίων, συγκεκριμένα κυτταρίτιδα, δήγματα από ζώα, σοβαρά οδοντικά αποστήματα με επεκτεινόμενη κυτταρίτιδα.
- Οστικές και αρθρικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα οστεομυελίτιδα.

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

4.2. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Οι δόσεις εκφράζονται σε όλο το κείμενο ως προς το περιεχόμενο σε αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ με εξαίρεση όταν οι δόσεις δηλώνονται ως προς ένα μεμονωμένο συστατικό.

Η δόση Fugentin® που επιλέγεται για τη θεραπεία μιας μεμονωμένης λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη:

- Τα αναμενόμενα παθογόνα και την πιθανή τους ευαισθησία σε αντιβιοτικούς παράγοντες (βλ. παρ. 4.4)
- Τη βαρύτητα και το σημείο της λοίμωξης
- Την ηλικία, το βάρος και τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς, όπως φαίνεται παρακάτω.

Η χρήση εναλλακτικών μορφών Fugentin® (π.χ. εκείνες που παρέχουν υψηλότερες δόσεις αμοξικιλίνης ή/και διαφορετικές αναλογίες αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ) θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητη (βλ. παρ. 4.4 και 5.1).

Σε ενήλικες και παιδιά ≥ 40 kg, αυτό το σκεύασμα Fugentin® παρέχει συνολική ημερήσια δόση 1750mg αμοξικιλίνης/250mg κλαβουλανικού οξέος, όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα και 2625mg αμοξικιλίνης/375mg κλαβουλανικού οξέος όταν χορηγείται τρεις φορές την ημέρα σύμφωνα με τις παρακάτω συστάσεις.

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από την ανταπόκριση του ασθενούς. Ορισμένες λοιμώξεις (π.χ. οστεομυελίτιδα) απαιτούν μεγαλύτερες περιόδους θεραπείας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να επεκταθεί πέραν των 14 ημερών χωρίς επανεξέταση (βλ. παρ. 4.4 σχετικά με την παρατεταμένη θεραπεία).

Ενήλικοι και παιδιά ≥ 40 kg

Συνιστώμενες δόσεις:

- Κανονική δόση (για όλες τις ενδείξεις) 875mg/125mg δύο φορές την ημέρα
- Υψηλότερη δόση – (ιδιαίτερα για λοιμώξεις όπως μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και ουρολογικές λοιμώξεις): 875mg/125mg τρεις φορές την ημέρα.

Παιδιά < 40 kg

Συνιστώμενες δόσεις

Τα παιδιά μπορούν να λάβουν θεραπεία με δισκία ή εναιωρήματα Fugentin®.

- 25mg/3.6mg/kg/ημερησίως έως 45mg/6.4mg/kg/ ημερησίως χορηγούμενα σε δύο ισομερές κατανεμημένες δόσεις
- Έως 70mg/10mg/kg/ημερησίως σε δύο ισομερές κατανεμημένες δόσεις μπορεί να χορηγηθούν σε ορισμένες λοιμώξεις (όπως μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού).

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για δόσεις σκευασμάτων Fugentin® 7:1 υψηλότερες από 45mg/6.4mg ανά kg την ημέρα σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για σκευάσματα Fugentin® 7:1 για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών. Δεν μπορούν επομένως να γίνουν δοσολογικές συστάσεις γι' αυτό τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Δε θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη (CrCl) μεγαλύτερη από 30ml/min.

Σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη μικρότερη από 30ml/min, η χρήση μορφών του Fugentin® με αναλογία αμοξικιλίνης προς κλαβουλανικό οξύ 7:1 δεν συνιστάται, καθώς δεν είναι δυνατή η αναπροσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Χορήγηση με προσοχή και έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. παρ. 4.3 και 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Fugentin® προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Χορήγηση κατά την έναρξη του γεύματος, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ενδεχόμενη γαστρεντερική δυσανεξία και να βελτιστοποιηθεί η απορρόφηση της αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίζει παρεντερικά και να συνεχίζεται με σκεύασμα χορηγούμενο από το στόμα.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες σε οποιαδήποτε από τις πενικιλίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

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

Ιστορικό ίκτερου / ηπατικής δυσλειτουργίας λόγω αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (βλ. παρ. 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν από την έναρξη θεραπείας με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, θα πρέπει να γίνει προσεκτική διερεύνηση αναφορικά με προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες ή άλλους παράγοντες με β-λακτάμη (βλ. παρ. 4.3 και 4.8).

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

Στην περίπτωση που μια λοίμωξη είναι αποδεδειγμένα λόγω μικροοργανισμού(ών) ευαίσθητου(ων) στην αμοξικιλίνη, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μεταφοράς από αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ σε αμοξικιλίνη σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες.

Αυτό το σκεύασμα Fugentin® δεν είναι κατάλληλο προς χρήση όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος τα υποτιθέμενα παθογόνα να έχουν μειωμένη ευαισθησία ή αντίσταση σε παράγοντες με β-λακτάμη που δεν διαμεσολαβείται από β-λακταμάσες ευαίσθητες σε αναστολή από το κλαβουλανικό οξύ. Αυτό το σκεύασμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ανθεκτικού στην πενικιλίνη *S.pneumoniae*.

Σπασμοί μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις (βλ. παρ. 4.8).

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να αποφεύγεται εάν υπάρχει υπόνοια λοιμώδους μονοπυρήνωσης, καθώς η εκδήλωση ενός ιλαροειδούς εξανθήματος έχει σχετιστεί με αυτήν την πάθηση μετά από χρήση αμοξικιλίνης.

Η ταυτόχρονη χρήση αλλοπουρινόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμοξικιλίνη μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων.

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

Η εμφάνιση κατά την έναρξη της θεραπείας ενός πυρετώδους γενικευμένου ερυθρήματος σχετιζόμενο με φλύκταινα μπορεί να είναι σύμπτωμα γενικευμένου κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος (AGEP) (βλ. παρ. 4.8). Η αντίδραση αυτή απαιτεί την διακοπή του Fugentin® και αντενδίδονται οποιαδήποτε επακόλουθη χορήγηση αμοξικιλίνης.

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ένδειξη ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παρ. 4.2, 4.3 και 4.8).

Ηπατικά περιστατικά έχουν αναφερθεί κυρίως σε άρρενες και ηλικιωμένους ασθενείς και μπορεί να σχετίζονται με παρατεταμένη θεραπεία. Τέτοια περιστατικά πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σε παιδιά. Σε όλους τους πληθυσμούς, τα σημεία και συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την θεραπεία, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην γίνουν αντιληπτά μέχρι αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνήθως είναι αναστρέψιμα. Τα ηπατικά περιστατικά μπορεί να είναι σοβαρά και σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί θάνατοι. Αυτοί σχεδόν πάντα συνέβησαν σε ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη πάθηση ή με παράλληλη λήψη φαρμάκων γνωστών να την δυναμική ηπατική τους δράση (βλ. παρ. 4.8).

Σχετιζόμενη με αντιβιοτικά κολίτιδα έχει αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιβιοτικούς παράγοντες και μπορεί η βαρύτητά της να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή (βλ. παρ. 4.8). Επομένως, είναι σημαντικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια της χορήγησης οποιουδήποτε αντιβιοτικού ή μετά από αυτή.

Στην περίπτωση που εμφανισθεί κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό, η χορήγηση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος πρέπει να διακοπεί άμεσα, να ζητηθεί η συμβουλή γιατρού και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση αντενδίδονται η χρήση αντι-περισταλτικών φαρμάκων.

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας ενδίδονται περιοδική αξιολόγηση των λειτουργιών των οργάνων συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής, ηπατικής και αιμοποιητικής λειτουργίας.

Σπάνιως έχει αναφερθεί επιμύκωση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ. Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα αντιπηκτικά. Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές της δόσης των λαμβανόμενων από το στόμα αντιπηκτικών, ώστε να διατηρείται το επιθυμητό επίπεδο αντιπηκτικότητας (βλ. παρ. 4.5 και 4.8).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με το βαθμό της δυσλειτουργίας (βλ. παρ. 4.2).

Σε ασθενείς με μειωμένη παραγωγή ούρων, πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία, κυρίως με παρεντερική θεραπεία. Κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων αμοξικιλίνης, ενδίδονται η διατήρηση επαρκούς πρόσληψης υγρών και παραγωγής ούρων για να μειωθεί η πιθανότητα σχηματισμού κρυστάλλων αμοξικιλίνης στα ούρα. Σε ασθενείς με ουροκαθέτηρες, θα πρέπει να τηρείται τακτικός έλεγχος βοσότητας (βλ. παρ. 4.9).

Κατά τη θεραπεία με αμοξικιλίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ενζυματικές μέθοδοι με οξειδάση της γλυκόζης κατά τον έλεγχο για παρουσία γλυκόζης στα ούρα επειδή ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να παρουσιαστούν με μη ενζυματικές μεθόδους.

Η παρουσία κλαβουλανικού οξέος στο Fugentin® μπορεί να προκαλέσει μη ειδική σύνδεση IgG και λευκωματίνης με ερυθροκυτταρικές μεμβράνες και να οδηγήσει σε ψευδή θετικό έλεγχο Coombs.

Υπάρχουν αναφορές θετικών αποτελεσμάτων με το τεστ Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA σε ασθενείς που λαμβάνουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, οι οποίοι στη συνέχεια βρέθηκε ότι δεν είχαν λοίμωξη από *Aspergillus*. Διασταυρούμενες αντιδράσεις με πολυσακχαρίδια και πολυφουρανόζες που δεν περιέχουν *Aspergillus* με το τεστ Bio-Rad Laboratories Platelia

Aspergillus ΕΙΔ έχουν αναφερθεί. Επομένως, θετικά αποτελέσματα δοκιμασιών σε ασθενείς που λαμβάνουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και να επιβεβαιώνονται με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λαμβανόμενα από το στόμα αντιπηκτικά

Λαμβανόμενα από το στόμα αντιπηκτικά και πενικιλινούχα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην πράξη χωρίς αναφορές αλληλεπίδρασης. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιπτώσεις αυξημένου διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου σε ασθενείς που συντηρούνται με λήψη ακενοκουμαρόλης ή βαρφαρίνης και στους οποίους χορηγείται ένα σχήμα αμοξικιλίνης. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η συγχρόνηση, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά ο χρόνος προθρομβίνης ή ο διεθνής κανονικοποιημένος λόγος με την προθθηκή ή την απόουση της αμοξικιλίνης. Επιπλέον, ενδέχεται να είναι απαραίτητες αναπροσαρμογές της δόσης λαμβανόμενων από το στόμα αντιπηκτικών (βλ. παρ. 4.4 και 4.8).

Μεθοτρεξάτη

Οι πενικιλίνες ενδέχεται να μειώσουν την έκκριση μεθοτρεξάτης, γεγονός που προκαλεί ενδεχόμενη αύξηση τοξικότητας.

Προβενεσίδη

Η συγχρόνηση με προβενεσίδη δεν συστατάι. Η προβενεσίδη μειώνει τη νεφρική σωληναριακή απέκκριση της αμοξικιλίνης. Η συγχρόνηση με προβενεσίδη μπορεί να αυξήσει και να επιμηκύνει τα επίπεδα αμοξικιλίνης στο αίμα αλλά όχι του κλαβουλανικού οξέος.

4.6. Κύηση και Γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παρ. 5.3).

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη χρήση αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης σε ανθρώπους δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών διααρτηνών. Σε μια μόνο μελέτη σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό, παρατηρήθηκε ότι προφυλακτική αγωγή με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ελκονεκρωτικής εντεροκολίτιδας των νεογνών.

Η χρήση πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν θεωρείται απαραίτητη από το γιατρό.

Γαλουχία

Και οι δύο ουσίες αποβάλλονται στο μητρικό γάλα (τίποτα δεν είναι γνωστό για τις επιδράσεις του κλαβουλανικού οξέος στο βρέφος που θηλάζει). Συνεπώς στο βρέφος που θηλάζει είναι πιθανή η εμφάνιση διάρροιας και μικητιασικής λοίμωξης των βλεννογόνων, οπότε μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί ο θηλασμός. Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια του θηλασμού μετά από αξιολόγηση του οφέλους/του κινδύνου από τον θεράποντα γιατρό.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, ενδέχεται να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις, ζάλη, σπασμοί), οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλ. παρ. 4.8).

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) είναι διάρροια, ναυτία και έμετος. Οι ΑΕ από κλινικές δοκιμές και μετεγκριτική παρακολούθηση με το Fugentin® ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την Κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA και παρατίθενται παρακάτω.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ορολογίες: Πολύ συχνές (≥1/10) Συχνές (≥1/100 και <1/10) Όχι συχνές (≥1/1.000 και <1/100) Σπάνιες (≥1/10.000 και <1/1.000) Πολύ σπάνιες (<1/10.000) Άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Βλεννογονοδερματική καντιντίαση	Συχνές
Υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών	Άγνωστη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναστρέψιμη λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενίας)	Σπάνιες
Θρομβοκυταροπενία	Σπάνιες
Αναστρέψιμη ακοκκιοκυταραιμία	Άγνωστη
Αιμολυτική αναιμία	Άγνωστη
Παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας και χρόνος προθρομβίνης ¹	Άγνωστη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ¹⁰	
Αγγειοευρωτικό οίδημα	Άγνωστη
Αναφυλαξία	Άγνωστη
Σύνδρομο ομοιάζον με ορονοσία	Άγνωστη
Αγγειακή υπερευαισθησία	Άγνωστη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	Όχι συχνές
Κεφαλαλγία	Όχι συχνές
Αναστρέψιμη υπερδραστηριότητα	Άγνωστη
Σπασμοί ²	Άγνωστη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Διάρροια	Πολύ συχνές
Ναυτία ³	Συχνές
Έμετος	Συχνές
Δυσπεψία	Όχι συχνές
Κολίτιδα σχετιζόμενη με το αντιβιοτικό ⁴	Άγνωστη
Μελανή τριχωτή γλώσσα	Άγνωστη
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Αυξήσεις AST και/ή ALT ⁵	Όχι συχνές
Ηπατίτιδα ⁶	Άγνωστη
Χολοστατικός ίκτερος ⁶	Άγνωστη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ⁷	
Δερματικό εξάνθημα	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Κνίδωση	Όχι συχνές
Πολύμορφο ερύθημα	Σπάνιες
Σύνδρομο Stevens-Johnson	Άγνωστη
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Άγνωστη
Πομφολυγώδης αποφολιδωτική δερματίτιδα	Άγνωστη
Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίωση (AGEP) ⁹	Άγνωστη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	

Διάμεση νεφρίτιδα	Άγνωστη
Κρυσταλλουρία ⁸	Άγνωστη
¹ Βλ. παρ. 4.4	
² Βλ. παρ. 4.4	
³ Η ναυτία σχετίζεται συχνότερα με υψηλότερες δόσεις λαμβανόμενες από το στόμα. Αν οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι έκδηλες, μπορούν να περιοριστούν με τη λήψη του Fugentin® στην αρχή του γεύματος.	
⁴ Συμπεριλαμβανομένης της ψευδοεμβρνανώδους κολίτιδας και της αιμορραγικής κολίτιδας (βλ. παρ. 4.4).	
⁵ Μια μέτρια αύξηση σε AST και/ή ALT έχει σημειωθεί σε ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά της κατηγορίας β-λακτάμης, αλλά η σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.	
⁶ Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σημειωθεί με άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες (βλ. παρ. 4.4).	
⁷ Αν αναφερθεί οποιαδήποτε δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παρ. 4.4).	
⁸ Βλ. παρ. 4.9	
⁹ Βλ. παρ. 4.3	
¹⁰ Βλ. παρ. 4.4	

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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: http://www.eof.gr ή στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες της Κύπρου, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.phs.gov.cy/phs, Fax: +357 22608649.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας

Μπορεί να εμφανιστούν γαστρεντερικά συμπτώματα και διαταραχή του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών. Έχει παρατηρηθεί σχηματισμός κρυστάλλων αμοξικιλίνης στα ούρα, ο οποίος ενίοτε, οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παρ. 4.4).

Σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις. Έχει αναφερθεί ότι η αμοξικιλίνη καθιζάνει σε ουροκαθετήρες, κυρίως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων. Θα πρέπει να τηρείται τακτικός έλεγχος βατότητας (βλ. παρ. 4.4).

Θεραπεία δηλητηρίασης

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά, δίνοντας προσοχή στο ισοζύγιο νερού/ηλεκτρολυτών. Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί πενικιλινών, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων β-λακταμάσης, κωδικός ATC: J01CR02

Μηχανισμός δράσης

Η αμοξικιλίνη είναι μια ημισυνθετική πενικιλίνη (αντιβιοτικό με β-λακτάμη) που αναστέλλει ένα ή περισσότερα ένζυμα (συννά αναφέρονται ως πρωτεϊνές σύνδεσης των πενικιλινών, PBP) στη βιοσυνθετική οδό της βακτηριακής πεπτιδογλυκάνης, η οποία αποτελεί αναπόσπαστο δομικό συστατικό του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η αναστολή της σύνθεσης πεπτιδογλυκάνης οδηγεί στην αποδυνάμωση του κυτταρικού τοιχώματος, η οποία συχνά ακολουθείται από κυτταρόλυση και θάνατο.

Η αμοξικιλίνη είναι ευαίσθητη στην αποδόμηση από β-λακταμάσες που παράγονται από ανθεκτικά βακτήρια και, επομένως, δεν είναι δραστηκή από μόνη της έναντι οργανισμών που παράγουν τέτοια ένζυμα.

Το κλαβουλανικό οξύ είναι μια β-λακτάμη που σχετίζεται δομικά με πενικιλίνες. Απενεργοποιεί ορισμένα ένζυμα της β-λακταμάσης, αποτρέποντας, ως εκ τούτου, την αδρανοποίηση της αμοξικιλίνης. Το κλαβουλανικό οξύ μεμονωμένα δεν ασκεί κλινικά χρήσιμη αντιβακτηριακή επίδραση.

Σχέση PK/PD

Ο χρόνος άνω της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (T>MIC) θεωρείται ότι είναι ο μείζων καθοριστικός παράγοντας αποτελεσματικότητας για την αμοξικιλίνη.

Μηχανισμοί αντίστασης

Οι δύο κύριοι μηχανισμοί αντίστασης στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ είναι:

• Αδρανοποίηση από εκείνες τις βακτηριακές β-λακταμάσες που δεν αναστέλλονται οι ίδιες από κλαβουλανικό οξύ, συμπεριλαμβανομένων των κατηγοριών Β, C και D.

• Μεταβολή των PBP, η οποία μειώνει τη συγγένεια του αντιβακτηριακού παράγοντα για το στόχο.

Η μη διαπερατότητα βακτηρίων ή μηχανισμοί αντίλας εκροής μπορεί να προκαλέσουν βακτηριακή αντίσταση ή να συντελέσουν σε αυτή, ιδιαίτερα σε gram-αρνητικά βακτήρια.

Σημεία διακοπής

Τα σημεία διακοπής MIC για την αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ είναι εκείνα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τους Αντιμικροβιακούς Ελέγχους Ευαισθησίας (EUCAST).

Οργανισμός	Σημεία διακοπής ευαισθησίας (μg/ml)		
	Ευαίσθητος	Ενδιάμεσος	Ανθεκτικός
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Αρνητικοί στην ηηκτάση σταφυλόκοκκοι ²	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ¹	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1 – 2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-αρνητικά Αναερόβια ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-θετικά Αναερόβια ¹	≤ 4	8	> 8
Σημεία διακοπής μη σχετιζόμενα με είδη ¹	≤ 2	4 – 8	> 8

¹ Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις Αμοξικιλίνης. Για τους σκοπούς των ελέγχων ευαισθησίας, η συγκεντρω-ση Κλαβουλανικού οξέος ορίζεται στα 2mg/l.

² Οι αναφερόμενες τιμές είναι για τις συγκεντρώσεις Οξακιλίνης.

³ Οι τιμές των σημείων διακοπής στον πίνακα βασίζονται στα σημεία διακοπής της Αμικιλίνης.

⁴ Το σημείο διακοπής της αντοχής R>8mg/l διασφαλίζει ότι όλα τα απομονωμένα στελέχη με μηχανισμούς αντοχής αναφέ-ρονται ως ανθεκτικά.

⁵ Οι τιμές των σημείων διακοπής στον πίνακα βασίζονται στα σημεία διακοπής της Βενζυλπενικιλίνης.

Ο επιπολασμός αντίστασης ενδεχομένως ποικίλει ανάλογα με την περιοχή και τον χρόνο για επιλεγμένα είδη και η τοπική πληροφόρηση σχετικά με την αντίσταση είναι επιθυμητή, κυρίως κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Ανάλογα με τις απαιτήσεις, θα πρέπει να ζητείται η συνδρομή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασμός αντίστασης διακυβεύει τη χρησιμότητα του παράγοντα, τουλάχιστον σε ορισμένους τύπους λοιμώξεων.

Συνήθως ευαίσθητα είδη

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)⁴
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes και άλλοι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι
Ομάδα *Streptococcus viridans*

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντίσταση μπορεί να αποτελεί πρόβλημα

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

*Enterococcus faecium*²

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Ενδογενώς ανθεκτικοί οργανισμοί

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Λοιποί μικροοργανισμοί

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

¹ *Streptococcus pneumoniae* που είναι ανθεκτικό στην πενικιλίνη δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αυτό το σκεύασμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (βλ. παρ. 4.2 και 4.4)

² Στελέχη με μειωμένη ευαισθησία έχουν αναφερθεί σε ορισμένες χώρες της ΕΕ με συχνότητα μεγαλύτερη από 10%.

³ Φυσική ενδίαμεση ευαισθησία απουσία επίκτητου μηχανισμού αντίστασης

⁴ Όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ

5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ διαλύονται πλήρως σε υδατικό διάλυμα με φυσιολογικό pH. Και τα δύο συστατικά απορροφώνται γρήγορα και καλά μέσω της οδού χορήγησης από το στόμα. Η απορρόφηση της αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος βελτιοποιείται όταν λαμβάνεται στην αρχή ενός γεύματος. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ είναι περίπου 70% βιοδιαθέσιμα. Τα προφίλ πλάσματος και των δύο συστατικών είναι παρόμοια και ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Tmax) σε κάθε περίπτωση είναι περίπου μία ώρα.

Τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής μελέτης, στην οποία χορηγήθηκαν δισκία αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (875mg/125mg τρεις φορές ημερησίως σε κατάσταση νηστείας σε ομάδες υγιών εθελοντών) παρουσιάζονται παρακάτω.

Μέσος (± SD) παράμετροι φαρμακοκινητικής					
Δραστική ουσία(ες)	Δόση	Cmax	Tmax*	AUC (0-24h)	T ½
Χορηγήθισα	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Αμοξικιλίνη					
AMX/CA	875	11.64	1.50	53.52	1.19
875mg/125mg		± 2.78	(1.0-2.5)	± 12.31	± 0.21
Κλαβουλανικό οξύ					
AMX/CA	125	2.18	1.25	10.16	0.96
875 mg/125mg		± 0.99	(1.0-2.0)	± 3.04	± 0.12

AMX – αμοξικιλίνη, CA – κλαβουλανικό οξύ

* Μέση τιμή (εύρος)

Οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στον ορό, οι οποίες επιτυγχάνονται με το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, είναι παρόμοιες με εκείνες που παράγονται από την από του στόματος χορήγηση ισοδύναμων δόσεων αμοξικιλίνης ή κλαβουλανικού οξέος μεμονωμένα.

Κατανόμηση

Περίπου 25% του συνολικού κλαβουλανικού οξέος στο πλάσμα και 18% της συνολικής αμοξικιλίνης στο πλάσμα συνδέεται με πρωτεΐνες. Ο εμφανής όγκος κατανομής είναι περίπου 0,3 – 0,4l/kg για την αμοξικιλίνη και περίπου 0,2 l/kg για το κλαβουλανικό οξύ.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, τόσο η αμοξικιλίνη όσο και το κλαβουλανικό οξύ βρέθηκαν στη χοληδόχο κύστη, σε γαστρικό ιστό, στο δέρμα, στο λίπος, σε μυϊκούς ιστούς, σε αρθροσειλικό και περιτοναϊκό υγρό, στη χολή και σε πύον.

Η αμοξικιλίνη δεν κατανέμεται ικανοποιητικά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Από μελέτες σε ζώα δεν υπάρχουν ενδείξεις για σηµαντική κατακράτηση στους ιστούς υλικού που προέρχεται από το φάρµακο

για οποιοδήποτε συστατικό.

Η αμοξικιλίνη, όπως οι περισσότερες πενικιλίνες, μπορεί να ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα.

Στο μητρικό γάλα μπορούν επίσης να εντοπιστούν ίχνη κλαβουλανικού οξέος (βλ. παρ. 4.6).

Τόσο η αμοξικιλίνη όσο και το κλαβουλανικό οξύ έχουν δείξει να διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα (βλ. παρ. 4.6).

Βιομετασχηµατισμός

Η αμοξικιλίνη αποβάλλεται εν μέρει στα ούρα ως ανενεργό πενικιλλοϊκό οξύ σε ποσότητες που ισοδυναµούν µέχρι 10 έως 25% της αρχικής δόσης. Το κλαβουλανικό οξύ μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο κα αποβάλλεται στα ούρα και τα κόπρανα ως διοξειδίο του άνθρακα σε αποβαλλόμενα αέρια.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής για την αμοξικιλίνη είναι μέσω των νεφρών ενώ για το κλαβουλανικό οξύ είναι και με νεφρικούς και με μη νεφρικούς µηχανισµούς.

Η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ έχει μέση ημιζωή αποβολής κατά προσέγγιση μια ώρα και μέση ολική κάθαρση, κατά προσέγγιση, 25l/h σε υγιή άτομα. Περίπου το 60%-70% της αμοξικιλίνης και περίπου το 40%-65% του κλαβουλανικού οξέος, αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα κατά τις πρώτες 6 ώρες μετά από τη χορήγηση μεμονωµένων δισκίων Fugentin® 250mg/125mg ή 500mg/125mg. Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η αποβολή στα ούρα είναι 50-85% για την αμοξικιλίνη και από 27-60% για το κλαβουλανικό οξύ μέσα σε διάστημα 24 ωρών.

Στην περίπτωση του κλαβουλανικού οξέος, η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου αποβάλλεται κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά από τη χορήγηση.

Η παράλληλη χρήση προβενεσίδης καθυστερεί την αποβολή αμοξικιλίνης, αλλά δεν καθυστερεί τη νεφρική αποβολή κλαβουλανικού οξέος (βλ. παρ. 4.5).

Ηλικία

Η ημιζωή αποβολής της αμοξικιλίνης είναι παρόμοια στα παιδιά ηλικίας 3 μηνών περίπου έως 2 ετών με τα μεγαλύτερα παιδιά και ενηλίκους. Στα πολύ νεαρά παιδιά (περιλαμβανοµένων των νεογνώντων) κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής τους, το διάστημα χορήγησης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις δύο φορές την ημέρα λόγω της ανωριμότητας της νεφρικής οδού απέκκρισης. Εφόσον οι ηλικιωµένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν μειωµένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην επιλογή της δόσης και µπορεί να είναι χρήσιμη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Φύλο

Μετά από χορήγηση από το στόμα αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος σε υγιείς άνδρες και γυναίκες, το φύλο δεν παρουσιάζει σηµαντική επίδραση στη φαρµακοκινητική, είτε της αμοξικιλίνης είτε του κλαβουλανικού οξέος.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνολική κάθαρση της αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος στον ορό µειώνεται κατ’ αναλογία με τη μειούµενη νεφρική λειτουργία. Η µείωση της κάθαρσης του φαρµάκου είναι πιο έκδηλη για την αμοξικιλίνη σε σχέση με το κλαβουλανικό οξύ καθώς μέσω της νεφρικής οδού αποβάλλεται µεγαλύτερο ποσοστό αμοξικιλίνης. Συνεπώς, στη νεφρική δυσλειτουργία, οι δόσεις πρέπει να προλαµβάνουν την άσκητη συσσώρευση αμοξικιλίνης και να διατηρούν παράλληλα επαρκή επίπεδα κλαβουλανικού οξέος (βλ. παρ. 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαµβάνουν δόση με προσοχή και θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία ανά τακτά διαστήµατα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδοµένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μελέτες φαρµακολογίας ασφάλειας, γονιδοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Μελέτες τοξικότητας επανηληθικών δόσεων που πραγµατοποιήθηκαν σε σκύλους με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, καταδεικνύουν γαστρικό ερεθισµό και έµετο και αποχρωµατισµένη γλώσσα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το Fugentin® ή τα συστατικά του.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων

Έκδοχα: Magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycollate (type A), cellulose microcrystalline.
Έκδοχα επικάλυψης: Talc, titanium dioxide (E171), hypromellose, diethylphthalate, dimeticone.

6.2. Ασυμβατότητες

Καµμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια Ζωής

Τα δισκία **Fugentin**® έχουν διάρκεια ζωής 24 μήνες σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Τα δισκία θα πρέπει να φυλάσσονται στις αρχικές συσκευασίες, σε μέρος ξηρό, σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

6.5. Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Χάρτινο κουτί των 12 δισκίων (3 ταινίες ΑΙ-ΑΙ x 4 δισκία) και των 16 δισκίων (4 ταινίες ΑΙ-ΑΙ x 4 δισκία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Τα επικαλυµένα με υµένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να µη µασώνται.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ / ΚΥΠΡΟΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 8513/6-2-2007

Κύπρος: 20264/25-9-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 6-2-2007 (Ανανέωση)

Κύπρος: 20-12-2013 (Ανανέωση)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11.4.2019