**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Strepfen®Sugar Free 8.75 mg Lozenges

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε τροχίσκος περιέχει 8,75mg φλουρμπιπροφαίνης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων δείτε το λήμμα 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Τροχίσκοι

Στρογγυλός ελαφρώς κιτρινωπός έως καστανός τροχίσκος διαμέτρου 19mm με ένα εικονίδιο αποτυπωμένο και στις δύο πλευρές του.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Οι τροχίσκοι Strepfen®Sugar Free ενδείκνυνται για την βραχυχρόνια και συμπτωματική ανακούφιση του πονόλαιμου.

* 1. **Δοσολογία & Τρόπος χορήγησης**

Χορήγηση μέσω του στοματικού βλεννογόνου και για βραχυχρόνια χρήση μόνο

**Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών :** Ένας τροχίσκος πιπιλάται/διαλύεται αργά στο στόμα κάθε 3-6 ώρες αν χρειάζεται. Μέγιστη δοσολογία 5 τροχίσκοι σε χρονική περίοδο 24 ωρών. Συνίσταται το προϊόν να χορηγείται για 3 ημέρες το μέγιστο.

**Παιδιά:** Δεν ενδείκνυται για παιδιά κάτω των 12 ετών.

***Ηλικιωμένα άτομα:*** Δεν μπορεί να προταθεί μια γενική δοσολογία καθώς η μέχρι σήμερα κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη.

Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν τις σοβαρές συνέπειες των παρενεργειών. Εάν η θεραπεία με ΜΣΑΦ κρίνεται αναγκαία θα πρέπει να χρησιμοποιείται, η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά για γαστρεντερική αιμορραγία κατά τη διάρκεια θεραπείας με ΜΣΑΦ.

**Νεφρική δυσλειτουργία:** Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια δεν απαιτείται μείωση της δόσης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η φλουρμπιπροφαίνη αντενδείκνυται (βλέπε λήμμα 4.4).

**Ηπατική δυσλειτουργία:**
Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν απαιτείται μείωση της δόσης. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε σημείο 5.2.) η φλουρμπιπροφαίνη αντενδείκνυται (βλέπε λήμμα 4.4).

Όπως με όλους τους τροχίσκους για την αποφυγή τοπικού ερεθισμού, οι τροχίσκοι Strepfen®Sugar Free πρέπει να κινούνται γύρω από το στόμα ταυτόχρονα με το πιπίλισμά τους.

Τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη χρησιμοποίηση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης με τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (δείτε την παράγραφο 4.4).

**4.3 Αντενδείξεις**

* Yπερευαισθησία στην φλουρμπιπροφαίνη ή σε κάποιο άλλο συστατικό του τροχίσκου.
* Ασθενείς που στο παρελθόν ανέπτυξαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ( όπως άσθμα, βρογχόσπασμο, ρινίτιδα , αγγειονευρωτικό οίδημα ή κνίδωση ) που σχετίζονταν με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ.
* Ενεργό ή ιστορικό πεπτικού έλκους/αιμορραγίας ( δύο ή περισσότερα επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους) και γαστρεντερικού έλκους.
* Ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης, σοβαρή κολίτιδα, αιμορραγικές ή αιμοποιητικές διαταραχές που σχετιζόταν με προηγούμενη χορήγηση άλλων ΜΣΑΦ.
* Συγχορήγηση με άλλα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων και των εξειδικευμένων αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης 2 (COX-2).
* Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε 4.6).
* Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.4).
	1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση και για την μικρότερη διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε 4.2, και πιο κάτω για κινδύνους από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό).

Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες με ΜΣΑΦ ιδιαίτερα γαστρική αιμορραγία ή διάτρηση που μπορεί να αποβούν μοιραίες.

**Αναπνευστικό**

Bρογχόσπασμος μπορεί να εκλυθεί σε ασθενείς που υποφέρουν από βρογχικό άσθμα ή αλλεργική νόσο ή με ιστορικό των παθήσεων αυτών. Οι τροχίσκοι Strepfen®Sugar Free πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

**Άλλα ΜΣΑΦ**

Η συγχορήγηση των τροχίσκων Strepfen®Sugar Free με άλλα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε 4.5).

**Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού**

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού αυξάνουν τον κίνδυνο άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλέπε λήμμα 4.8)

**Καρδιακή, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία**

Έχει αναφερθεί ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν νεφροτοξικότητα σε διάφορες μορφές όπως διάμεσο νεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια. Η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη μείωση της σύνθεσης προσταγλαδινών και νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο είναι οι έχοντες μειωμένη νεφρική λειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, οι λαμβάνοντες διουρητικά και οι ηλικιωμένοι. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε λήμμα 4.3).

**Νεφρική βλάβη από αναλγητικά**

Η καθ έξιν χρήση αναλγητικών, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νεφρικές βλάβες με κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας ειδικά σε συνδυασμό διαφορετικών αναλγητικών ουσιών, αλλά αυτό δεν φαίνεται συνήθως σε βραχυχρόνια και περιορισμένη χρήση προϊόντων όπως οι τροχίσκοι Strepfen®Sugar Free.

**Ήπαρ**

Ηπατική δυσλειτουργία ( βλέπε λήμμα 4.3 και 4.8)

**Καρδιαγγειακές και αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις:**

Απαιτείται η κατάλληλη παρακολούθηση και συμβουλή σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και /ή με ήπια έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών, και οιδήματα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ .

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και για μακροχρόνια θεραπεία) μπορεί να συσχετίζεται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση  θρομβοτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποδεικνύουν έναν τέτοιο κίνδυνο για τη φλουρμπιπροφαίνη όταν δίδεται σε ημερήσια δοσολογία μέχρι 5 τροχίσκους.

Σε ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη καρδιακή ισχαιμία, περιφερειακή αρτηριακή νόσο, ή/και αγγειοεγκεφαλικές παθήσεις η φλουρμπιπροφαίνη πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση.

Παρόμοια εκτίμηση πρέπει να υπάρχει πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων ( όπως π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

**Επιδράσεις στο Νευρικό Σύστημα**

Κεφαλγία προκαλούμενη από αναλγητικά - Στην περίπτωση παρατεταμένης χρήσης αναλγητικών ή εκτός ενδεδειγμένης χρήσης, μπορεί να εμφανιστεί κεφαλαλγία η οποία δεν πρέπει να αντιμετωπιστεί με υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου.

**Διαταραγμένη γυναικεία γονιμότητα**

Η χρήση των τροχίσκων Strepfen®Sugar Free μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται για γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολία σύλληψης και σε εκείνες που βρίσκονται σε φάση ελέγχου γονιμότητας η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθεί.

**Γαστρεντερικό**

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό γαστρεντερικών παθήσεων ( ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επιδεινωθούν (δείτε την παράγραφο 4.8).

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση που μπορεί να αποβούν μοιραίες, έχουν αναφερθεί με όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας , με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης είναι υψηλότερος σε μεγαλύτερες δόσεις ΜΣΑΦ και σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα αν είχαν επιπλοκές αιμορραγίας ή διάτρησης (βλέπε παράγραφο 4.3), και σε ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν τη θεραπεία με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση. Συνδυασμός θεραπείας με προστατευτικούς παράγοντες (όπως π.χ. αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή misoprostol) πρέπει να εξεταστεί για αυτούς τους ασθενείς, και επίσης για τους ασθενείς που απαιτείται να λαμβάνουν συγχρόνως χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ή άλλα σκευάσματα που μπορεί να αυξήσουν το γαστρεντερικό κίνδυνο (δείτε την παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με ιστορικό εμφάνισης γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα όταν είναι ηλικιωμένοι, συνιστάται να αναφέρουν την εμφάνιση οποιουδήποτε ασυνήθιστου συμπτώματος (ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία) ιδίως στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Πρέπει να συνιστάται η προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτκοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η warfarin, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλικούς παράγοντες όπως το ακετυλσαλικυλικό οξύ (δείτε την παράγραφο 4.5).

Αν σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουρμπιπροφένη εμφανιστεί γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία.

**Δερματικές αντιδράσεις**
Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες που περιλαμβάνουν την αποφολιδωτική δερματίτιδα, το σύνδρομο Stevens-Johnson και την τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ (βλέπε παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας με την έναρξη της αντίδρασης να λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Ο ασθενής συνιστάται να διακόπτει τη λήψη του σκευάσματος στην πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου συμπτώματος υπερευαισθησίας.

**Μολύνσεις**

Καθώς σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί η επιδείνωση των μολυσματικών φλεγμονών (π.χ. ανάπτυξη νεκρωτικής λοίμωξης) σε παροδική συσχέτιση με τη χορήγηση συστηματικών ΜΣΑΦ, ο ασθενής ενθαρρύνεται να συμβουλευθεί αμέσως έναν γιατρό εάν εμφανίζονται ή επιδεινώνονται σημάδια βακτηριακής μόλυνσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Strepfen®Sugar Free. Πρέπει να εξεταστεί εάν ενδείκνυται η έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας.

Σε περιπτώσεις πυώδους βακτηριακής φαρυγγίτιδας/αμυγδαλίτιδας, οι τροχίσκοι Strepfen®Sugar Free πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με αντιβιοτική θεραπεία.

**Δυσανεξία σακχάρων**

Ασθενείς με τις σπάνιες κληρονομικές νόσους της δυσανεξίας σε φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σε σουκράση – ισομαλτάση δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Εάν τα συμπτώματα επιδεινώνονται ή εμφανίζονται νέα η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογηθεί.

Οι τροχίσκοι πρέπει να κινούνται γύρω από το στόμα ενώ πιπιλώνται. Αν εμφανιστεί ερεθισμός του στόματος η θεραπεία διακόπτεται

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

|  |
| --- |
| **Η Φλουρμπιπροφαίνη πρέπει να αποφεύγεται σε συνδυασμό με** |
| Άλλα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης -2  | Αποφύγετε την ταυτόχρονη χορήγηση δύο ή περισσοτέρων ΜΣΑΦ καθώς μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό όπως έλκους και αιμορραγίας (Βλέπε παράγραφο 4.4)  |
| Ακετυλσαλικυλικό οξύ (χαμηλή δόση) | Εκτός αν η χαμηλή δόση ασπιρίνης ( όχι μεγαλύτερη από 75mg ημερησίως) έχει συσταθεί από γιατρό, γιατί αυξάνει τον κίνδυνο παρενεργειών ( βλέπε 4.4)  |
| **Η Φλουρμπιπροφαίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε συνδυασμό με** |
| Αντιπηκτικά | Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν την δράση των αντιπηκτικών όπως η βαρφαρίνη(βλέπε παράγραφο 4.4). |
| Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες | Αυξημένος κίνδυνος γαστροεντερικού έλκους ή αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4)  |
| Αντιυπερτασικά φάρμακα (Διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, και ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης ΙΙ) | Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την δράση των διουρητικών και των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων , μπορεί να αυξήσουν την νεφροτοξικότητα που οφείλεται στην αναστολή της κυκλοοξυγενάσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιβαρυμένη νεφρική λειτουργία (Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της συγχορήγησης και ακολούθως σε τακτά χρονικά διαστήματα.) |
| Αλκοόλη  | Μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερα από τον γαστροεντερικό σωλήνα |
| Καρδιακοί Γλυκοσίδες  | Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την καρδιακή ανεπάρκεια , να μειώσουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και να αυξήσουν τα επίπεδα των γλυκοσιδών-επαρκής έλεγχος και αν χρειαστεί συνιστάται προσαρμογή της δόσης ( αν το Strepfen®Sugar Free χορηγείται για περισσότερο από 3 ημέρες) |
| Κυκλοσπορίνη  | Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας  |
| Κορτικοστεροειδή | Μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερα από τον γαστροεντερικό σωλήνα (βλέπε παράγραφο 4.3) |
| Λίθιο  | Μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στον ορό των γλυκοσίδων-επαρκής έλεγχος και αν χρειαστεί συνιστάται προσαρμογή της δόσης ( αν το Strepfen®Sugar Free χορηγείται για περισσότερο από 3 ημέρες) |
| Μεθοτρεξάτη  | Η χορήγηση ΜΣΑΦ εντός 24 ωρών πριν ή μετά την λήψη Μεθοτρεξάτης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις Μεθοτρεξάτης και αύξηση της τοξικής της δράσης. |
| Μιφεπριστόνη  | Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χορηγούνται 8-12 μέρες με την χορήγηση μιφεπριστόνης καθώς μπορεί να μειώσουν την δράση της |
| Από του στόματος αντιδιαβητικά  | Μετατροπές στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα έχουν αναφερθεί. (συνιστάται αυξημένος ρυθμός ελέγχων ) |
| Φαινυτοΐνη  | Μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα στον ορό της Φαινυτοΐνης- επαρκής έλεγχος και αν χρειαστεί συνιστάται προσαρμογή της δόσης ( αν το Strepfen®Sugar Free χορηγείται για περισσότερο από 3 ημέρες) |
| Καλιοσυντηρητικά διουρητικά | Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία (συνιστάται ο έλεγχος του καλίου στον ορό) |
| Προβενεσίδη και Σουλφοπυραζόνη | Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Προβενεσίδη και Σουλφοπυραζόνη μπορεί να επιβραδύνουν την απέκκριση της Φλουρμπιπροφαίνης  |
| Αντιβιοτικά κινολόνες | Δεδομένα από ζώα έδειξαν ότι τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σπασμών που σχετίζονται με κινολόνες. Ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών  |
| Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης  | Αυξημένος κίνδυνος γαστροεντερικού έλκους και αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| Τακρόλιμους | Πιθανή αύξηση του κινδύνου νεφροτοξικότητας αν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται με Τακρόλιμους  |
| Ζιδοβουδίνη  | Αυξημένος κίνδυνος αιματοξικότητας αν ΜΣΑΦ χορηγηθούν με Ζιδοβουδίνη. Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αιμάρθρου και αιματώματος σε HIV (+) αιμορροφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη |

Δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ φλουρμπιπροφαίνης και τολμπουταμίδης ή αντιοξίνων.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Η αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλαδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κύηση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας **και γαστροσχιστίας**  μετά από χρήση αναστολέων σύνθεσης προσταγλαδινών κατά την έναρξη της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακές δυσπλασίες αυξήθηκε από λιγότερο από 1% σε περίπου 1.5%. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια θεραπείας. Σε πειραματόζωα, η χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης των προσταγλανδινών έδειξε να οδηγεί αυξημένες αποβολές πριν και μετά την εμφύτευση του εμβρύου και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, αυξημένη συχνότητα διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχουν αναφερθεί σε πειραματόζωα που λάμβαναν αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλαδινών κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης η φλουρμπιπροφαίνη δεν πρέπει να δίδεται εκτός και εάν είναι αναγκαία . Αν η φλουρμπιπροφένη χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της κύησης, η δόση πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν μικρότερη και για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα.

Κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν

• το έμβρυο σε:

 - Καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με το πρόωρο κλείσιμο του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση).

 - Νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο.

• τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της εγκυμοσύνης, σε:

* Πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας μια αντιπηκτική δράση που μπορεί να συμβεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις.
* Αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα τον καθυστερημένο η παρατεταμένο τοκετό.

Συνεπώς η χρήση της φλουρμπιπροφαίνης στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται.

Σε περιορισμένες μελέτες η φλουρμπιπροφαίνη φαίνεται να μπορεί να απεκκριθεί σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα και είναι απίθανο να επηρεάσει αρνητικά το θηλάζον βρέφος. Παρόλα αυτά εξαιτίας πιθανών παρενεργειών από τα ΜΣΑΦ στα θηλάζοντα βρέφη οι τροχίσκοι Strepflam δεν συνιστώνται στις θηλάζουσες μητέρες. Βλέπε λήμμα 4.4 σχετικά με την γυναικεία γονιμότητα.

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

Δεν έχουν γίνει μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ που συνίστανται σε :

(α) Μη ειδικές αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλαξία

(β) Αναπνευστικού συστήματος αντιδράσεις, πχ άσθμα, επιδείνωση άσθματος, βρογχόσπασμο, δύσπνοια,

(γ) Ποικίλλες δερματικές αντιδράσεις, π.χ κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα, και πιο σπάνια αποφολιδωτικές και πομφολυγώδεις δερματίτιδες (όπως επιδερμική νεκρόλυση και πολύμορφο ερύθημα).

**Ο κατάλογος με τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν γίνει γνωστές με θεραπεία με φλουρμπιπροφαίνη σε μη συνταγογραφούμενες δόσεις και για βραχυπρόθεσμη θεραπεία**

 (Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 to <1/10), Όχι συχνές (≥1/1,000 to <1/100), Σπάνιες (≥1/10,000 to <1/1,000), Πολύ Σπάνιες (<1/10,000), άγνωστες ( δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα))

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*

Σπάνιες: Αναιμία

Πολύ Σπάνιες: Αιμοποιητικές διαταραχές (αιμολυτική αναιμία, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυττάρωση). Τα πρώτα σημεία μπορεί να είναι: πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακά στοματικά έλκη, γριπώδες σύνδρομο, έντονη εξάντληση, ανεξήγητες δερματικές αιμορραγίες ή μώλωπες.

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*

Σπάνιες: Παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας

Πολύ Σπάνιες: αναφυλακτικό σοκ

*Ψυχιατρικές Διαταραχές*:

Σπάνιες: υπνηλία

*Διαταραχές του Νευρικού συστήματος:*

Όχι Συχνές: κεφαλαλγία και ζάλη

Σπάνιες: αϋπνία

*Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές παθήσεις:*

Σπάνιες: Δύσπνοια. Επιδείνωση του άσθματος και βρογχόσπασμου.

*Γαστρεντερικές Διαταραχές:*

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσης

Πολύ Συχνές: στοματικές ενοχλήσεις ( αίσθηση καύσου ή ζέστης ή πετάρισμα στο στόμα)

Συχνές: Γαστρεντερικά ενοχλήματα, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, ξηροστομία, στοματικό έλκος, ναυτία, και στοματική παραίσθηση.

Όχι Συχνές: δυσπεψία, τυμπανισμός και έμετος

Σπάνιες: Διάτρηση και έλκος.

*Ηπατοχολικές διαταραχές:*

Πολύ Σπάνιες: ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Όχι Συχνές: ποίκιλλα δερματικά εξανθήματα

Πολύ Σπάνιες: σοβαρές αντιδράσεις του δέρματος όπως Πομφολυγώδεις αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson και του συνδρόμου Lyell.

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Σπάνιες: διάμεση νεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια.

*Γενικές διαταραχές και διαταραχές χορήγησης:*

Σπάνιες: Πυρετός

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί με φλουρμπιπροφαίνη, στην μορφή δισκίου ( πχ σε υψηλότερη δόση και/ή σε θεραπεία χρόνιων παθήσεων, κάτω από μακροχρόνια θεραπεία που δεν ενδείκνυνται με την θεραπεία από τους τροχίσκους φλουρμπιπροφαίνης).**

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*

Σπάνιες: Αιμοποιητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας, παρατεταμένης αιμορραγίας).

Πολύ Σπάνιες: θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυττάρωση, απλαστική αναιμία και αιμολυτική αναιμία).

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος :*

Πολύ Σπάνιες: αναφυλακτικό σοκ

*Καρδιακές διαταραχές:*

Πολύ Σπάνιες: Οίδημα, Υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν σημειωθεί να σχετίζονται με ΜΣΑΦ θεραπεία.

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η χρήση ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις) και σε μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό) ( βλέπε λήμμα 4.4)

*Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές παθήσεις:*

Σπάνιες: βρογχόσπασμος, δύσπνοια

*Γαστρεντερικές Διαταραχές:*

Σπάνιες: Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος, διάτρηση και ελκώδης στοματίτιδα.

*Ηπατοχολικές διαταραχές:*

Πολύ Σπάνιες: Ηπατικές διαταραχές ( συμπεριλαμβανομένου της ηπατίτιδας και του χολοστατικού ίκτερου)

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Πολύ Σπάνιες: Δερματικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson και του συνδρόμου Lyell)

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Σπάνιες: νεφρική δυσλειτουργία (όπως διάμεση νεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια)

*Γενικές διαταραχές και διαταραχές χορήγησης:*

Σπάνιες: Πυρετός

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί με την χρήση των ΜΣΑΦ γενικά.**

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*

Πολύ Σπάνιες: Αιμοποιητικές διαταραχές (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, πανκυτοπενία, ακοκκιοκυττάρωση). Τα πρώτα σημεία μπορεί να είναι: πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακά στοματικά έλκη, γριπώδες σύνδρομο, έντονη εξάντληση, και ανεξήγητες αιμορραγίες και μώλωπες.

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*

Όχι Συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με κνίδωση και φαγούρα

Πολύ Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι: πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και του λάρυγγα, αναπνευστική δυσχέρεια, ταχυκαρδία, υπόταση (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα ή βαριά καταπληξία).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουν αυτοάνοσα νοσήματα ( όπως συστηματικός ερυθηματώδη λύκο, μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού) κατά την διάρκεια της θεραπείας με ιβουπροφαίνη, μεμονωμένες περιπτώσεις συμπτωμάτων άσηπτης μηνιγγίτιδας όπως άκαμπτος λαιμός, πονοκέφαλος, ναυτία, έμετος, πυρετός και αποπροσανατολισμός έχουν σημειωθεί ( βλέπε λήμμα 4.4).

*Διαταραχές του Νευρικού συστήματος:*

Όχι Συχνές: Κεφαλαλγία

Πολύ Σπάνιες: Άσηπτη μηνιγγίτιδα – μεμονωμένα περιστατικά έχουν καταγραφεί πολύ σπάνια.

*Καρδιακές διαταραχές:*

Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν σημειωθεί με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης ( ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις 2400 mg ημερησίως ) και σε μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων ( για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό) ( βλέπε λήμμα 4.4).

*Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές παθήσεις:*

Επιδείνωση του άσθματος και βρογχόσπασμος.

*Γαστρεντερικές Διαταραχές:*

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσης

Όχι Συχνές: κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία

Σπάνιες: Διάρροια, τυμπανισμός, δυσκοιλιότητα και έμετος

Πολύ Σπάνιες: Πεπτικό έλκος, διάτρηση ή γαστρεντερική αιμορραγία, μέλαινα, αιματέμεση, μερικές φορές μοιραία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους . Ελκώδης στοματίτιδα, γαστρίτιδα. Επιδείνωση της κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλέπε λήμμα 4.4)

*Ηπατοχολικές διαταραχές:*

Πολύ Σπάνιες: Ηπατικές διαταραχές.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Όχι Συχνές: ποίκιλλα δερματικά εξανθήματα

Πολύ Σπάνιες: Σοβαρές μορφές δερματικών αντιδράσεων όπως Πομφολυγώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση μπορεί να σημειωθούν.

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Πολύ Σπάνιες: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, θηλοειδής νέκρωση, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια χρήση σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα ουρίας στο πλάσμα και οίδημα.

**4.9 Υπερδοσολογία**

*Συμπτώματα*

Οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν καταναλώσει κλινικά σημαντικά ποσά από ΜΣΑΦ δεν θα παρουσιάσουν τίποτα παραπάνω από ναυτία, έμετο, επιγράστριο άλγος, και πιο σπάνια διάρροια. Εμβοές, πονοκέφαλος, και γαστρεντερική αιμορραγία είναι επίσης πιθανό να εμφανιστούν. Σε πολύ πιο σοβαρές περιπτώσεις δηλητηρίασης από ΜΣΑΦ, τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να παρουσιαστεί που εκδηλώνεται ως υπνηλία, περιστασιακά διέγερση, θολή όραση, αποπροσανατολισμός ή κώμα. Περιστασιακά οι ασθενείς αναπτύσσουν σπασμούς. Σε σοβαρές δηλητηριάσεις μπορεί να εκδηλωθεί μεταβολική οξέωση και ο χρόνος προθρομβίνης/INR μπορεί να παραταθεί, πιθανών λόγω της παρεμβολής της δράσης των παραγόντων πήξης που κυκλοφορούν. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική βλάβη μπορεί να παρουσιαστούν. Επιδείνωση του άσθματος είναι πιθανό να εκδηλωθεί στους ασθματικούς.

*Αντιμετώπιση*

Η αντιμετώπιση μπορεί να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική και περιλαμβάνει την διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών και την παρακολούθηση των καρδιακών και ζωτικών λειτουργιών μέχρι να σταθεροποιηθούν. Εξετάστε την από του στόματος χορήγηση ενεργού άνθρακα ή γαστρικής πλύσης και αν είναι απαραίτητο διόρθωση των ηλεκτρολυτών εάν ο ασθενής παρουσιαστεί εντός 1 ώρας από την κατάποση μιας δυνητικά τοξικής ποσότητας.

Συχνοί ή παρατεταμένοι σπασμοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση διαζεπάμης ή λοραζεπάμης. Χορηγείστε βρογχοδιασταλτικά για το άσθμα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την φλουρμπιπροφαίνη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία Άλλα φάρμακα για το φάρυγγα.

ATC Code R02AX01

Η Φλουρμπιπροφαίνη είναι ένα παράγωγο του προπιονικού οξέος, ΜΣΑΦ και η αποτελεσματικότητά του οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης της προσταγλαδίνης. Στον άνθρωπο η φλουρμπιπροφαίνη έχει σημαντικές αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σύμφωνα με μελέτες που έγιναν με τη χρήση δοκιμασιών ολικού αίματος η φλουρμπιπροφαίνη είναι μικτός αναστολέας COX-1/COX-2 με κάποια εκλεκτικότητα ως προς την κυκλο-οξυγενάση 1 (COX-1).

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το R(-) εναντιομερές της φλουρμπιπροφαίνης και των σχετικών ΜΣΑΦ πιθανόν δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα με προτεινόμενο μηχανισμό την αναστολή της COX- 2 στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού.

Η έναρξη της αναλγητικής δράσης, η μείωση του πονόλαιμου και η μείωση του πρηξίματος , παρατηρήθηκαν σε placebo ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στα 30 λεπτά μετά την χορήγηση ενός τροχίσκου και με διάρκεια δράσης που φθάνει τις 2-3 ώρες.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φλουρμπιπροφαίνη απορροφάται γρήγορα και κατανέμεται γρήγορα σε όλο το σώμα. Μεταβολίζεται κυρίως με υδροξυλίωση και απεκκρίνεται ταχέως και πλήρως μέσω των νεφρών.

Μία μελέτη φαρμακοκινητικής συνέκρινε το ρυθμό απορρόφησης της φλουρμπιπροφαίνης από πέντε διαφορετικούς 8,75 mg τροχίσκους σε υγιείς εθελοντές (n=20). Οι καμπύλες της μέσης συγκεντρωσης της φλουρμπιπροφαίνης στο πλάσμα ως προς το χρόνο ήταν συγκρίσιμες για όλους τους τροχίσκους φλουρμπιπροφαίνης με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 1470-1638 ng/mL. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει χαμηλή συστηματική απορρόφηση της τοπικής χορήγησης 8,75 mg φλουρμπιπροφαίνης από την φαρμακοτεχνική μορφή του τροχίσκου στο λαιμό.

H μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται 30 - 40 λεπτά. μετά την χορήγηση.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται γρηγορότερα από αυτές που επιτυγχάνονται μετά από κατάποση μιας ισοδύναμης δόσης είναι όμως παρόμοιας τάξης μεγέθους.

Είναι εκτενώς συνδεδεμένη στις πρωτεΐνες πλάσματος και έχει χρόνο ημιζωής 3 έως 6 ώρες.

Η φλουρμπιπροφαίνη εκκρίνεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο ανθρώπινο γάλα (λιγότερο από 0.05 μg/ml).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οξεία και χρόνια τοξικότητα

Οι μελέτες τοξικότητας έγιναν είτε με την χορήγηση μίας εφ’ άπαξ δόσης είτε με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε διάφορα ζωικά είδη για χρονική διάρκεια 2 ετών.

Για δόσεις 12 και 25mg ανά kg βάρους παρατηρήθηκαν καθημερινές αλλαγές στις νεφρικές θηλές όπως και γαστροεντερικές βλάβες οι οποίες έτειναν να έχουν υψηλότερη συχνότητα με την υψηλότερη δόση.

Μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δυναμικό

Μελέτες καρκινογένεσης και μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν κανένα στοιχείο είτε καρκινογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Οι μελέτες αναπαραγωγής δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο τερατογόνων ιδιοτήτων. Σε αρουραίους που εκτέθησαν δόσεις μεγαλύτερες από 0.4mg/kg/day κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρήθηκε μια αυξανόμενη συχνότητα αποβολών.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

* 1. **Κατάλογος των εκδόχων**

Macrogol 300,

Potassium Hydroxide,

Orange Flavour 75628-33,

Levomenthol,

Acesulfame K,

FD & C Yellow No 6,

Liquid Maltitol,

Isomalt

**6.2 Aσυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

 **2** έτη

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

 Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Βlisters που αποτελούνται από ημιδιαφανές PVC/PVdC (πολυβινυλο χλωρίδιο/πολυβινυλο διχλωρίδιο) πάχους 250µm θερμοκολούμενο με σκληρό φιλμ 20µm αλουμινίου.

Κάθε blister περιέχει 8 ή 12 τροχίσκους και υπάρχουν 1-2 blister ανά συσκευασία

Συσκευασίες των 8,16 ή 24 τροχίσκων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Καμία.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**ΡΕΚΙΤ ΜΠΕΝΚΙΖΕΡ ΕΛΛΑΣ ΧΗΜΙΚΑ ΑΒΕΕ**

Τάκη Καβαλλιεράτου 7, 145 64 Κ. Κηφισιά

Τηλ: 2108127276

Φαξ: 2108056186

e-mail: RBHealthcare.gr@ReckittBenckiser.com

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**