



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
Δ/νση: Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Π. ΒΛΑΧΟΣ
Τηλέφωνο: 65 07 200

Αθήνα, 9-2-2000
Αριθμ. Πρωτ.: 5491

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΕ** στη μορφή **Δισκίων**

Έχοντες υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91/92 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β. Την παρ. 8 του άρθρου 6 του Ν. 1316/83 σε συνδυασμό με την παρ. 13 του άρθρου 44 του Ν. 1397/83,
- γ. Την απόφαση Προέδρου του ΔΣ/ΕΟΦ με αριθμ. 40187/26-11-1999 με την οποία μεταβιβάστηκε στους Προϊσταμένους των Διευθύνσεων η αρμοδιότητα του προέδρου που αφορά στην υπογραφή των εγγράφων ευθύνης των Διευθύνσεών τους,
- β. Την Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ 429/25-10-1999.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΕ** στη μορφή **Δισκίων**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:**

- Δισκία 200mg/tab: Κετοκοναζόλη 200mg
Ketoconazole: 1-acetyl-4-[4-[[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazine

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Λοιμώξεις του δέρματος, του τριχωτού της κεφαλής και των ονύχων που προκαλούνται από δερματόφυτα ή/και ζυμομύκητες (δερματοφύτωση, ονυχομυκητίαση, καντιντιασική παρωνυχία, ποικιλόχρους πιτυρίαση, πιτυρίαση του τριχωτού της κεφαλής, πιτυροσπορική θυλακίτιδα, χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση), που δεν μπορούν να θεραπευθούν τοπικά, λόγω της περιοχής ή της έκτασης της βλάβης ή το βάθος της δερματικής προσβολής, ή δεν έχουν ανταποκριθεί στην τοπική θεραπεία.
- Λοιμώξεις του γαστρεντερικού σωλήνα από ζυμομύκητες.
- Χρόνια, υποτροπιάζουσα κολπική καντιντίαση που δεν ανταποκρίθηκε στην τοπική θεραπεία.
- Συστηματικές μυκητιάσεις όπως, συστηματική καντιντίαση, παρακοκκιδιοϊδομυκητίαση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοϊδομυκητίαση, βλαστομυκητίαση.
- Προφυλακτική θεραπεία ασθενών με μειωμένους αμυντικούς μηχανισμούς (λόγω κληρονομικότητας, νοσήματος ή φαρμάκων) που συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο από μυκητιάσεις.

Η κετοконаζόλη δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και για τον λόγο αυτό δεν χορηγείται σε μυκητιασική μηνιγγίτιδα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να χορηγούνται κατά την διάρκεια των γευμάτων για να επιτυγχάνεται μέγιστη απορρόφηση.

- *Θεραπευτική αγωγή:*

Ενήλικες

- Δερματικές, γαστρεντερικές και συστηματικές μυκητιάσεις:
Ένα δισκίο (200mg) ημερησίως με το γεύμα. Όταν δεν επιτυγχάνεται επαρκής ανταπόκριση με την δόση αυτή, μπορεί να διπλασιασθεί σε δύο δισκία εφάπαξ (400mg) ημερησίως.
- Κολπική καντιντίαση: Δύο δισκία εφάπαξ (400mg) ημερησίως με το γεύμα.

Παιδιά πάνω από 2 ετών: 3mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως με το γεύμα

Ηλικιωμένοι: ένα δισκίο (200mg) για όλες τις ενδείξεις εκτός της κολπικής καντιντίας που ακολουθείται το δοσολογικό σχήμα των ενηλίκων, αν δεν έχουν δοθεί ιδιαίτερες οδηγίες.

Γενικά η θεραπεία πρέπει να συνεχισθεί χωρίς διακοπή τουλάχιστον για μία εβδομάδα αφ' ότου όλα τα συμπτώματα εξαφανισθούν ή έως ότου όλες οι καλλιέργειες γίνουν αρνητικές.

- *Προφυλακτική θεραπεία των ανοσοκατασταλαμένων ασθενών:*

Ενήλικες: Δύο δισκία (400mg) ημερησίως.

Παιδιά πάνω από 2 ετών: 4-8mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως

Η συνηθισμένη διάρκεια θεραπείας είναι:

- κολπική καντιντίαση: 5 συνεχείς ημέρες
- δερματικές μυκητιάσεις προκαλούμενες από δερματόφυτα: περίπου 4 εβδομάδες
- ποικιλόχρους πιτυρίαση: 10 ημέρες
- στοματική και δερματική μυκητίαση προκαλούμενη από Candida: 2-3 εβδομάδες
- λοιμώξεις του τριχωτού της κεφαλής: 1-12 μήνες
- μολύνσεις των ονύχων: 6 - 12 μήνες: καθορίζεται επίσης από την ταχύτητα ανάπτυξης των

όνυχων· απαιτείται πλήρης ανάπτυξη φυσιολογικού όνυχος.

- συστηματική καντιντίαση: 1-2 μήνες
- παρακοκκιδιοϊδομυκητίαση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοϊδομυκητίαση: η άριστη διάρκεια θεραπείας είναι 3 - 6 μήνες.

4.3 Αντενδείξεις

Το Ketoconazole δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατική δυσλειτουργία ή με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο και σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

Αντενδείκνυται η χορήγηση μαζί με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη και αναστολείς της HMG - CoA αναγωγάσης (βλ.4.5.)

Αντενδείκνυται στην κύηση και γαλουχία

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση

Για συνδυασμούς με άλλα φάρμακα, βλέπε την παράγραφο 4.5 (Αλληλεπιδράσεις)

Κατά την χορήγηση από το στόμα η κετοκοναζόλη σχετίζεται με ηπατική τοξικότητα που μπορεί να προκαλέσει μέχρι και θάνατο. Είναι σημαντικό, ο ασθενής που βρίσκεται σε χρόνια θεραπεία με Ketoconazole, να είναι ενήμερος για τα συμπτώματα της ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως αφύσικη κόπωση με πυρετό, σκουρόχρωμα ούρα, ωχρά κόπρανα ή ίκτερος. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ηπατίτιδας είναι: γυναίκες άνω των 50 ετών, ιστορικό ηπατικής νόσου, γνωστή μη ανοχή στο φάρμακο, μακρόχρονη θεραπεία και σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων που διαταράσσουν την ηπατική λειτουργία.

Μερικές φορές εμφανίζεται ήπια, παροδική, ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης. Αυτή η ασυμπτωματική αντίδραση είναι αβλαβής και δεν απαιτεί, αναγκαστικά, διακοπή της θεραπείας, αλλά αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται.

Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας πρέπει να συνοδεύει την θεραπεία με Ketoconazole που διαρκεί περισσότερο από 2 εβδομάδες (πριν την έναρξη, μετά από 2 εβδομάδες και τελικά κάθε μήνα). Όταν επιβεβαιωθεί ηπατική βλάβη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Σε εθελοντές που λάμβαναν ημερήσιες δόσεις των 400mg και υψηλότερες, το Ketoconazole έδειξε να ελαττώνει την ανταπόκριση των επινεφριδίων στην έκκριση κορτιζόλης κατά την διέγερση με ACTH. Συνεπώς η λειτουργία των επινεφριδίων πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς με μειωμένη ή οριακή επινεφριδιακή λειτουργία και σε ασθενείς που βρίσκονται κάτω από μακράς διάρκειας περιόδους καταπόνησης (σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, μονάδα εντατικής θεραπείας, κ.λ.π.).

Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε αναφυλαξία μετά από την πρώτη δόση. Επίσης έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις υπερευαισθησίας και κνίδωσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Το Ketoconazole πρέπει να λαμβάνεται κατά την διάρκεια των γευμάτων για να επιτυγχάνεται μέγιστη απορρόφηση. Η απορρόφηση μειώνεται όταν η γαστρική οξύτητα είναι ελαττωμένη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν και φάρμακα που εξουδετερώνουν την οξύτητα (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή σουκραλφάτη καθώς επίσης και αντιμυοσκαρινικά) αυτά πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά την λήψη του Ketoconazole. Σε ασθενείς με αχλωρυδρία, όπως οι ασθενείς με AIDS και οι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα που καταστέλλουν την οξύτητα των εκκρίσεων (H₂-ανταγωνιστές, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) συνιστάται να λαμβάνουν το Ketoconazole με κάποιο ποτό τύπου κόλα.

- Σύγχρονη χορήγηση ισονιαζίδης ή επαγωγέων ενζύμων όπως η ριφαμπικίνη , η φαινοτοΐνη με κετοконаζόλη, ελαττώνει τα επίπεδά της στο αίμα. Τέτοια φάρμακα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως.
- Επειδή η κετοконаζόλη αναστέλλει το ένζυμο CYP 3A4, μπορεί να μειώσει την απομάκρυνση συγχορηγουμένων φαρμάκων, των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται από τα ένζυμα αυτά όπως λοραταδίνη, μιζολαστίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, τερφεναδίνη και πιμοζίδη. Αυξημένα επίπεδα των φαρμάκων αυτών, όταν χρησιμοποιούνται μαζί με κετοконаζόλη, σχετίστηκαν με αύξηση ή/και παράταση των δράσεων τους. Έτσι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση διαστήματος QT,κοιλιακές αρρυθμίες,TORSADE DE POINTES) .Γι' αυτό να μη χορηγείται η κετοконаζόλη με αυτά τα φάρμακα. Μπορεί να μειώσει την δράση των αντισυλληπτικών.
- Αλληλεπίδραση μπορεί επίσης να εμφανισθεί με αναστολείς της HMG-Co A αναγωγής, όπως η λοβαστατίνη, η σιμβαστατίνη και η απορβαστίνη. Αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται από ασθενείς κατά την διάρκεια θεραπείας με Ketoconazole γιατί αυξάνει ο κίνδυνος μυοπάθειας.
- Αν χορηγείται τριαζολάμη ή υπνωτική μιδαζολάμη, ενδοφλέβια, απαιτείται αυξημένη προσοχή, επειδή μπορεί να διαρκέσει περισσότερο η δράση ή να προκληθεί καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας.
- Κυκλοσπορίνη, αντιπηκτικά, μεθυλπρεδνιζολόνη, σιλντεναφίλη, θεοφυλλίνη, ντοσεταζέλη, διϋδροπυριδίνες και κυρίως φελοδιπίνη tacrolimus: Η δοσολογία τους πρέπει να ελαττώνεται , γιατί η Ketoconazole αναστέλλει τον μεταβολισμό τους και αυξάνει τα επίπεδά τους στο πλάσμα.
- Εξαιρετικές περιπτώσεις αντίδρασης δυσουφιράμης με την λήψη οινοπνεύματος, έχουν αναφερθεί, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ερύθημα, εξάνθημα, περιφερικό οίδημα, ναυτία και κεφαλαλγία. Όλα τα συμπτώματα υποχωρούν τελείως μέσα σε λίγες ώρες.
Συνιστάται να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγηση της κετοконаζόλης με αλφεντανίλη, ρεβοζετίνη, αντιισταμινικά όπως η αστεμιζόλη, λοραταδίνη, σιζαπρίδη, τερφεναδίνη και μιζολαστίνη, τολτεροδίνη, πιμοζίδη, νεβιραπίνη, αναστολείς της HMG-Co αναγωγής όπως σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη .
Να χορηγούνται με προσοχή ή σε μειωμένη δοσολογία : από του στόματος αντιπηκτικά, ιντιναβίρη, σακιναβίρη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, φελοδιπίνη, κυκλοσπορίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, ντοσεζατέλη, σιλντεναφίλη, τακρόλιμους, θεοφυλλίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση: Το Ketoconazole προκαλεί συνδακτυλισμό σε αρουραίους, σε επίπεδο δοσολογίας 80mg/kg. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες χρήσης του σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς, το Ketoconazole δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης.

Χρήση κατά την γαλουχία: Επειδή το Ketoconazole εκκρίνεται στο γάλα, οι μητέρες που βρίσκονται σε θεραπεία, δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με την

χρήση του Ketoconazole είναι γαστρεντερικής φύσης, όπως δυσπεψία, ναυτία, επιγάστριο άλγος και διάρροια. Λιγότερο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, αναστρέψιμες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, διαταραχές του έμμηνου κύκλου, ζάλη, φωτοφοβία, παραισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις. Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε πολύ μικρή συχνότητα είναι: θρομβοκυτοπενία, αλωπεκία, ανικανότητα και αναστρέψιμη αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης (π.χ. οίδημα οπτικής θηλής, προπέτεια της πηγής του κρανίου σε βρέφη).

Με δόσεις υψηλότερες από την συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 200mg ή 400mg ημερησίως, αναστρέψιμη γυναικομαστία και ολιγοσπερμία έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις.

Στο θεραπευτικό δοσολογικό επίπεδο των 200mg μια φορά ημερησίως, μπορεί να παρατηρηθεί μια παροδική ελάττωση στα επίπεδα πλάσματος της τεστοστερόνης. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης εξομαλύνονται μέσα σε 24 ώρες μετά την διακοπή του Ketoconazole. Κατά την διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας σε αυτό το επίπεδο δοσολογίας, τα επίπεδα τεστοστερόνης δεν είναι, συνήθως, σημαντικώς διαφορετικά από τις συγκριτικώς ελεγχόμενες ομάδες ασθενών.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας, πιθανόν ιδιοσυγκρασιακής κατά την θεραπεία με κετοκοναζόλη, η οποία ήταν αναστρέψιμη όταν διεκόπτετο η χορήγησή της.

Σε σπάνιες περιπτώσεις προκλήθηκαν αναφυλαξία, υπερευαισθησία και κνίδωση

Επίσης σπανίως νευροψυχιατρικές διαταραχές.

4.9 Υπερδοσολογία:

Σε περίπτωση τυχαίας ή σκόπιμης υπερδοσολογίας, η θεραπεία συνίσταται από υποστηρικτικά μέτρα. Μέσα στην πρώτη ώρα από την λήψη, μπορεί να γίνει γαστρική πλύση. Αν κριθεί απαραίτητο, μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.

ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ: 77 93 777, ΑΘΗΝΑ

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κετοκοναζόλη είναι ένα συνθετικό παράγωγο του ιμιδαζολοδιοξολανίου που εμποδίζει την σύνθεση της εργοστερόλης του τοιχώματος των μυκήτων και έχει κυτταροστατική δράση κατά των παρακάτω δερματοφύτων και ζυμομυκήτων μεταβάλλοντας την διαπερατότητα της κυτταρικής τους μεμβράνης. Τα δισκία Fungoral είναι δραστικά κατά κλινικών μολύνσεων με: *Blastomyces dermatitides*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialophora spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.* Επίσης είναι δραστικά *in vitro* κατά ενός μεγάλου αριθμού μυκήτων και ζυμομυκήτων. Στα ζώα εδείχθη δραστικότητα έναντι των *Candida spp.*, *Malassezia furfur*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*.

Δεν έχει αναφερθεί ανάπτυξη ανθεκτικότητας στους οργανισμούς αυτούς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα είναι περίπου 3,5μg/ml και επιτυγχάνονται μέσα σε 1-2 ώρες, μετά την από του στόματος χορήγηση μιας απλής δόσης 200mg, λαμβανόμενης με γεύμα. Η απέκκριση στο πλάσμα είναι διφασική με χρόνο ημιζωής 2 ώρες κατά την διάρκεια των 10 πρώτων ωρών και 8 ώρες μετέπειτα. Επακολουθεί απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα, όπου η κετοκοναζόλη μετατρέπεται σε ορισμένους αδρανείς μεταβολίτες. Οι κύριοι αναγνωρισμένοι τρόποι

μεταβολισμού είναι οξείδωση και διάσπαση των ιμιδαζολικών και πιπεραζινικών δακτυλίων, οξειδωτική Ο-διαλκυλίωση και αρωματική υδροξυλίωση. Περίπου το 13% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, όπου το 2-4% είναι αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι διαμέσου της χολής στον εντερικό σωλήνα. In vitro, η σύνδεση των πρωτεϊνών του πλάσματος είναι περίπου 99%, κυρίως στο κλάσμα της αλβουμίνης. Μόνο αμελητέα ποσότητα κετοконаζόλης φθάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η κετοконаζόλη είναι ένας ασθενής διβασικός παράγοντας που, κατά συνέπεια, απαιτεί οξύτητα για διαλυτοποίηση και απορρόφηση.

5.3 Προκλινικά στοιχεία

Τερατογένεση; Η κετοконаζόλη δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα μετά από χρόνια τοπική εφαρμογή. Όμως κατά την συστηματική χορήγηση 80mg./kg /ημέρα σε αρουραίους κατά την διάρκεια της κύησης(10 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης ανθρώπινης δόσης) προκλήθηκε τερατογένεση (συνδακτυλία και ολιγοδακτυλία)

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

Μεταλλαξιογένεση: Η κύρια θανατηφόρα δοκιμασία μετάλλαξης σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς έδειξε ότι εφ'άπαξ από του στόματος δόσεις κετοконаζόλης μέχρι και 80mg./kg δεν προκάλεσε καμμία μετάλλαξη σε οποιοδήποτε στάδιο της ανάπτυξης των γαμετών. Η δοκιμασία σε σαλμονέλλα ήταν επίσης αρνητική .

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες: Καμιά γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού : Βλέπε παράγραφο 4.2., 4.4 και 4.5

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

KetocoTA.doc