

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**EMLA™ κρέμα (2,5+2,5)%**

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε γραμμάριο κρέμας περιέχει lidocaine 25mg (2,5%) και prilocaine 25mg (2,5%) υπό μορφή βάσεων.

Για τα έκδοχα, βλέπε παρ. 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κρέμα EMLA ενδείκνυται για τοπική αναισθησία του δέρματος

- προετοιμασία για την εισαγωγή βελονών π.χ. ενδοφλέβιοι ή ενδαρτηριακοί καθετήρες ή παρακεντήσεις
- για την διενέργεια επιπολής χειρουργικών επεμβάσεων του πέριξ των γεννητικών οργάνων δέρματος για την αφαίρεση ακροχορδώνων, περιτομή ή λύση συνεχειών της ακροποσθίας.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η κρέμα EMLA™ προκαλεί αναισθησία του δέρματος. Το βάθος της αναισθησίας εξαρτάται από την διάρκεια παραμονής, τη δόση του προϊόντος και το σημείο εφαρμογής.

Επιφάνεια/Ηλικία	Είδος επέμβασης	Εφαρμογή
Δέρμα		Εφαρμόζεται ένα παχύ στρώμα κρέμας στο δέρμα και καλύπτεται με στεγανή επίδεση.
Ενήλικες		Συνιστάται δόση περίπου 1,5g/10cm <sup>2</sup> επιφανείας δέρματος.
	Ελάχιστονες επεμβάσεις, π.χ. εισαγωγή βελονών και χειρουργική αντιμετώπιση εντοπισμένων βλαβών.	2g (Περίπου το μισό του σωληναρίου των 5g). Ελάχιστος χρόνος εφαρμογής 1 ώρα, μέγιστος 3 ώρες. <sup>(1)</sup>
	Επεμβάσεις σε μεγαλύτερες περιοχές του δέρματος εντός του νοσοκομείου, π.χ. μεταμόσχευση δέρματος μερικού πάχους.	Περίπου 1,5-2g/10cm <sup>2</sup> . Ελάχιστος χρόνος εφαρμογής 2 ώρες, μέγιστος 5 ώρες. <sup>(1)</sup>
	Δερματικές επεμβάσεις σε πρόσφατα ξυρισμένο δέρμα μεγάλων περιοχών του σώματος, π.χ. αποτρίχωση με laser (εφαρμογή από τον ασθενή).	Μέγιστη συνιστώμενη δόση 60g. Μέγιστη συνιστώμενη επιφάνεια εφαρμογής 600cm <sup>2</sup> . Χρόνος εφαρμογής ελάχιστος 1 ώρα και μέγιστος 5 ώρες.
Παιδιά		Περίπου 1,0g/10cm <sup>2</sup> . Χρόνος εφαρμογής περίπου 30' έως 1 ώρα.
Βρέφη ηλικίας 3-11 μηνών <sup>(2)</sup>	Ελάχιστονες επεμβάσεις, π.χ. εισαγωγή βελονών και χειρουργική θεραπεία εντοπισμένων βλαβών.	Έως 2,0g και έως 20cm <sup>2</sup> <sup>(3)</sup>
Παιδιά ηλικίας 1-5 ετών		Έως 10,0g και έως 100cm <sup>2</sup>
Παιδιά ηλικίας 6-11 ετών		

		Χρόνος εφαρμογής: ελάχιστος 1 ώρα και μέγιστος 5 ώρες <sup>(4)</sup> Έως 20,0g και έως 200cm <sup>2</sup> Χρόνος εφαρμογής: ελάχιστος 1 ώρα και μέγιστος 5 ώρες <sup>(4)</sup>
Δέρμα πέριξ των γεννητικών οργάνων Ενήλικες	Χειρουργική αντιμετώπιση εντοπισμένων βλαβών, π.χ. αφαίρεση ακροχορδώνων γεννητικών οργάνων (οξυτενή κονδυλώματα), περιτομή ή λύση των συνεχειών της ακροποσθίας.	Εφαρμογή περίπου 5-10g EMLA™ για 5-10 λεπτά. Δεν απαιτείται στεγανή επίδεση. Η επέμβαση πρέπει να γίνεται αμέσως μετά.

- (1) Αν η εφαρμογή της κρέμας παραμείνει για περισσότερο χρονικό διάστημα, η αναισθησία μειώνεται.
- (2) Μέχρι να αποκτηθεί μεγαλύτερη κλινική εμπειρία, η κρέμα EMLA® δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε βρέφη ηλικίας 3-12 μηνών, υπό θεραπεία με φάρμακα που είναι δυνατόν να προκαλέσουν μεθαιμοσφαιριναιμία.
- (3) Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης μετά από εφαρμογή μέχρι 4 ώρες σε επιφάνεια 16cm<sup>2</sup>.
- (4) Όταν ο χρόνος εφαρμογής είναι μεγαλύτερος, η αναισθησία μειώνεται.

Τα πρόσωπα που εφαρμόζουν συχνά ή αφαιρούν την κρέμα θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι η επαφή αυτή θα πρέπει να αποφεύγεται προκειμένου να προληφθεί η ανάπτυξη υπερευαισθησίας.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του προϊόντος. Συγγενής ή επίκτητη μεθαιμοσφαιριναιμία ή εκ δηλητηριάσεως. Ατοπική δερματίτις. Βρέφη ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το **EMLA™** δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοικτά τραύματα ή εξελκώσεις του δέρματος γιατί αυξάνεται η απορρόφηση των συστατικών του.

Χρειάζεται προσοχή κατά την εφαρμογή του **EMLA™** σε περιοχές του σώματος με δερματίτιδα και σε ασθενείς με έλλειψη του ενζύμου G6PD.

Το **EMLA™** δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται στο βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων των παιδιών, λόγω ανεπαρκών δεδομένων ως προς την απορρόφηση του. Εν τούτοις όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά για περιτομή, εφαρμογή στην ακροποσθία έχει αποδειχθεί ασφαλής.

Η εφαρμογή του **EMLA™** κοντά στα μάτια θα πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του κερατοειδούς. Δεν πρέπει να εφαρμόζεται στο αυτί σε περιπτώσεις που υπάρχει διάτρηση ή ρήξη του τυμπανικού υμένα, διότι η διείσδυσή της στο μέσον ους είναι ωτοτοξική.

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη) πρέπει να βρίσκονται κάτω από ιατρική παρακολούθηση η οποία να περιλαμβάνει και ηλεκτροκαρδιογράφημα, λόγω της πιθανής άθροισης των δράσεων στο μυοκάρδιο.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τοξικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα των lidocaine και prilocaine, λόγω μειωμένης ικανότητας του ήπατος να τις μεταβολίζει.

Η κρέμα **EMLA™** δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται:

- σε βρέφη 3-12 μηνών, τα οποία βρίσκονται υπό θεραπεία με φάρμακα που είναι δυνατόν να προκαλέσουν μεθαιμοσφαιριναιμία, όπως σουλφοναμίδες, ανθελονοσιακά (βλ. επίσης «ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Πριν από ενδοδερμική ένεση εμβολίων με ζωντανούς μικροοργανισμούς π.χ. του BCG, επειδή η αλληλεπίδραση μεταξύ των δραστικών συστατικών του **EMLA™** και του εμβολίου δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η κρέμα **EMLA™** περιέχει Polyoxyethylene Hydrogenated castor oil το οποίο μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα ενεχόμενα στην πρόκληση μεθαιμοσφαιριναιμίας π.χ. σουλφοναμίδες, ανθελονοσιακά το **EMLA™** μπορεί να ενισχύσει το σχηματισμό μεθαιμοσφαιρίνης (βλ. «ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Μελέτες αλληλεπίδρασης της λιδοκαΐνης με αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη), δεν έχουν πραγματοποιηθεί αλλά συνιστάται προσοχή στη χορήγηση λιδοκαΐνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παρ. 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Φάρμακα που μειώνουν την κάθαρση κρεατινίνης (π.χ. σιμετιδίνη, β-αναστολείς) μπορεί να προκαλέσουν πιθανόν τοξικές συγκεντρώσεις όταν η λιδοκαΐνη χορηγηθεί σε επανειλημμένα υψηλές δόσεις για μακρό χρονικό διάστημα. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις αναμένεται επομένως να στερούνται κλινικής σημασίας μετά από βραχείας διάρκειας αγωγή με λιδοκαΐνη (π.χ. EMLA) στις συνιστώμενες δόσεις.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη διέρχονται από τον φραγμό του πλακούντα και μπορεί να απορροφηθούν από τους ιστούς του εμβρύου. Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα σ' ένα μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών και γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία. Επί του παρόντος δεν έχουν ανακοινωθεί ειδικές διαταραχές ως προς την αναπαραγωγική διαδικασία, με την μορφή π.χ. αυξημένης επίπτωσης συγγενών διαμαρτιών περί τη διάπλαση ή άλλων άμεσων ή έμμεσων επιβλαβών αποτελεσμάτων στο έμβρυο.

##### Κύηση

Το EMLA™ πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη κύηση μόνο εφ' όσον είναι απολύτως απαραίτητο και εφ' όσον η αναμενόμενη ωφέλεια αντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

##### Γαλουχία

Η λιδοκαΐνη και κατά πάσα πιθανότητα και η πριλοκαΐνη, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά σε τόσο μικρές ποσότητες, όταν χορηγούνται στις συνιστώμενες δόσεις, που δεν υπάρχει κίνδυνος να επηρεαστεί το νεογνό. Γενικά πάντως πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις θηλάζουσες γυναίκες.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναφέρεται στις συνιστώμενες δόσεις.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνήθεις (>1/100)

Δέρμα: Τοπικές αντιδράσεις όπως ωχρότητα, ερύθημα και οίδημα, προκαλούμενες από το **EMLA™** στο σημείο εφαρμογής είναι παροδικές και συνήθως ήπιες.

Λιγότερο συνήθεις (1/1000 έως 1/100)

Ένα αρχικό αίσθημα καύσου ή κνησμού παρατηρείται σε μικρότερη συχνότητα.

Σπάνιες (<1/1000)

Οι αλλεργικές αντιδράσεις (στις πιο σοβαρές περιπτώσεις αναφυλακτικό shock) στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου και η αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης είναι σπάνιες.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικής μεθαιμοσφαιριναιμίας έχουν αναφερθεί σε παιδιά.

Η πριλοκαΐνη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης κυρίως σε συνδυασμό με παράγοντες που προκαλούν μεθαιμοσφαιριναιμία (π.χ. σουλφοναμίδες).

Παρ' όλα αυτά αν εμφανιστεί συστηματική τοξικότητα μετά από εφαρμογή του **EMLA™** στο δέρμα, αναμένονται σημεία παρόμοια με εκείνα τα οποία εμφανίζονται από τη χορήγηση των τοπικών αναισθητικών, μέσω άλλων οδών χορήγησης.

Η τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών εκδηλώνεται με διέγερση του νευρικού συστήματος και σε σοβαρές περιπτώσεις με καταστολή του κεντρικού νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος.

Σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα (σπασμοί, καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος) πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, με αναπνευστική υποστήριξη και χορήγηση φαρμάκων κατά των σπασμών. Η μεθαιμοσφαιριναιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με αργή ενδοφλέβια χορήγηση κυανού του μεθυλενίου.

κυανού του μεθυλενίου.

Επειδή η απορρόφηση από το άθικτο δέρμα είναι βραδεία ο ασθενής με τυχόν σημεία τοξικότητας θα πρέπει να παρακολουθείται για αρκετές ώρες και μετά την αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το **EMLA™** όταν εφαρμόζεται σε φυσιολογικό δέρμα με στεγανή επίδεση, προκαλεί δερματική αναισθησία με την απορρόφηση λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης μέσα στις στιβάδες της επιδερμίδας και το χόριο του δέρματος και την συγκέντρωση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης στην περιοχή πλησίον των υποδοχέων του πόνου και των νευρικών απολήξεων.

Η λιδοκαΐνη και πριλοκαΐνη είναι, ως γνωστόν, τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου. Η δράση τους συνίσταται στην άσκηση σταθεροποιητικού αποτελέσματος επί της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων, μέσω του αποκλεισμού εισόδου ιόντων απαραίτητων για την πρόκληση και αγωγή των διεγέρσεων, με αποτέλεσμα την επίτευξη τοπικής αναισθησίας.

Η ποιότητα της αναισθησίας εξαρτάται από την διάρκεια εφαρμογής.

Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη ικανοποιητικής αναισθησίας στο ακέραιο δέρμα είναι περίπου ½ έως 2 ώρες, ανάλογα με το είδος της επέμβασης, η οποία πρόκειται να γίνει.

Η διάρκεια της αναισθησίας μετά την εφαρμογή της κρέμας για 1-2 ώρες είναι τουλάχιστο 2 ώρες, μετά την εφαρμογή της επίδεσης.

Η απορρόφηση από τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων και η έναρξη δράσης είναι πιο ταχεία απ' ό,τι όταν εφαρμόζεται στο δέρμα.

Το **EMLA™** προκαλεί μια διαφασική αγγειακή αντίδραση δηλαδή στην αρχή προκαλεί αγγειοσύσπαση, η οποία ακολουθείται από αγγειοδιαστολή στην περιοχή της εφαρμογής. (Βλέπε 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Σε ασθενείς με δερματίτιδα παρατηρείται παρόμοια αντίδραση, αλλά βραχύτερης διάρκειας, καθώς το ερύθημα εμφανίζεται μετά 30-60 λεπτά, που σημαίνει ταχύτερη απορρόφηση (βλ. 4.4 «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση»).

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συστηματική απορρόφηση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης από το **EMLA™** εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση, τη διάρκεια εφαρμογής στο δέρμα, επιπρόσθετοι παράγοντες περιλαμβάνουν το πάχος του δέρματος, το οποίο ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του σώματος και από άλλες τοπικές καταστάσεις του δέρματος καθώς και το ξύρισμα. Μετά από εφαρμογή στους μηρούς ενηλίκων (60g κρέμας/400cm<sup>2</sup> για 3 ώρες), το ποσοστό της συστηματικής απορρόφησης, τόσο της λιδοκαΐνης όσο και της πριλοκαΐνης, ήταν περίπου 5%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέσος όρος 0,12 και 0,07μg/ml) επιτεύχθηκαν περίπου 2-6 ώρες μετά την εφαρμογή της κρέμας.

Μετά από εφαρμογή στο πρόσωπο (10g/100cm<sup>2</sup> για 2 ώρες), το ποσοστό συστηματικής απορρόφησης της κρέμας ήταν περίπου 10%. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα (μέσος όρος 0,16 και 0,06 μg/ml) επιτεύχθηκαν μετά από 1,5-3 ώρες περίπου.

Μετά από εφαρμογή 10g κρέμας για 10 λεπτά στο βλεννογόνο του κόλπου οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα (μέσος όρος 0,18μg/ml και 0,15μg/ml αντίστοιχα) επιτεύχθηκαν μετά από 20-45 λεπτά.

Η lidocaine μεταβολίζεται στο ήπαρ σε διάφορους μεταβολίτες μεταξύ των οποίων και η 2,6 xylidine. Η prilocaine μεταβολίζεται στο ήπαρ και στους νεφρούς σε διάφορους μεταβολίτες μεταξύ των οποίων και η ortho-toluidine και η N-n-propylalanine.

Σε βρέφη ηλικίας 3-12 μηνών, μετά από εφαρμογή 2,0g κρέμας **EMLA™** σε επιφάνεια 16cm<sup>2</sup> για 4 ώρες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα ήταν 0,155μg/ml και 0,131μg/ml αντίστοιχα. Σε παιδιά ηλικίας 2-3 ετών, μετά από εφαρμογή 10,0g κρέμας **EMLA™** σε επιφάνεια 100cm<sup>2</sup> για 2 ώρες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα ήταν 0,315μg/ml και 0,215μg/ml αντίστοιχα. Σε παιδιά ηλικίας 6-8 ετών, μετά από εφαρμογή 10,0-16,0g κρέμας **EMLA™** σε επιφάνεια 100-160cm<sup>2</sup> για 2 ώρες οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα ήταν 0,299μg/ml και 0,110 μg/ml αντίστοιχα.

για 10 συνεχόμενες ημέρες σε χρόνια μεγάλα έλκη ποδιών 62 έως 160cm<sup>2</sup> σε 25 ασθενείς η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>) του αθροίσματος των συγκεντρώσεων της lidocaine και της prilocaine ήταν 615ng/mL με το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο στα 1154ng/mL και το άνω διάστημα εμπιστοσύνης 95% με το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο στο 1515ng/mL. Η τιμή C<sub>max</sub> δεν εξαρτάται από την ηλικία των ασθενών, αλλά είναι σημαντικά εξαρτημένη (p<0,01) από το μέγεθος της περιοχής του έλκους. Η αύξηση της περιοχής του έλκους κατά 1cm<sup>2</sup> έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του C<sub>max</sub> του αθροίσματος των συγκεντρώσεων της lidocaine και της prilocaine κατά 7,2ng/mL.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς επί σειρά ετών και για το λόγο αυτό η εφαρμογή τους στη θεραπευτική είναι πολύ γνωστές.

Ο μεταβολίτης της Lidocaine, 2, 6-dimethylaniline και ο μεταβολίτης της prilocaine, o-toluidine έδειξαν μεταλλαξιογόνο δράση. Αυτοί οι μεταβολίτες έχουν φανεί να διαθέτουν δυναμικό καρκινογένεσης σε προκλινικές τοξικολογικές μελέτες που εξέτασαν τη χρόνια έκθεση. Εκτιμήσεις κινδύνων που ενέκριναν την εκτιμώμενη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση κατά τη διακεκομμένη χρήση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης με την έκθεση που χρησιμοποιήθηκε στις προκλινικές μελέτες, δείχνουν ευρύ περιθώριο ασφάλειας για την κλινική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Carboxypolymethylene, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, sodium hydroxide to pH 9, purified water.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν αναφέρονται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

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

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία < 30°C. Να αποφεύγεται η κατάψυξη του προϊόντος.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Σωληνάριο από μαλακό φύλλο αλουμινίου, εσωτερικά επικαλυμμένο με προστατευτικό στρώμα lacquer περιεκτικότητας 5g.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος: **ASTRAZENECA AB**, Σουηδίας.

Υπεύθυνος κυκλοφορίας και διανομής στην Ελλάδα:

**CANA A.E. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ**

Λ. ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ 446

141 22 ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

54941/2003.

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ**

29873/89.

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Ιούλιος 2010.