**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AFLEN® 300 mg καψάκια σκληρά

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 300 mg triflusal

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Καψάκιο, σκληρό.

Διάφανα καψάκια σκληρά ζελατίνης, που περιέχουν λευκή σκόνη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Αντισυγκολλητικό των αιμοπεταλίων-Αντιθρομβωτικό.

Ενδείκνυται για δευτερογενή πρόληψη ύστερα από ένα πρώτο στεφανιαίο ή εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο προκαλούμενο από:

* Έμφραγμα μυοκαρδίου
* Σταθερή ή ασταθή στηθάγχη
* Μη αιμορραγικό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

Τη μείωση της απόφραξης του φλεβικού μοσχεύματος μετά από στεφανιαία παράκαμψη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Ενήλικες και ηλικιωμένοι: Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg/ημερησίως σε μία ή σε διαιρεμένες δόσεις, ή 900 mg/ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις.

Το triflusal πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται με τα γεύματα.

Χρήση σε παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Χρήση σε νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία: Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη, ως εκ τούτου πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σ’ αυτά τα άτομα.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε τελικό στάδιο που υποβάλλονται σε συμβατική αιμοκάθαρση, τα επίπεδα στο πλάσμα του κύριου δραστικού μεταβολίτη του triflusal, HTB (2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)benzoic acid) μετά την αιμοκάθαρση, βρέθηκαν να είναι παρόμοια με τα επίπεδα στο πλάσμα πριν την αιμοκάθαρση, πράγμα που υποδηλώνει ότι δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το AFLEN αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στο triflusal ή σε άλλα σαλικυλικά

- ενεργό πεπτικό έλκος ή επιπλεγμένο πεπτικό έλκος στο παρελθόν

- οποιαδήποτε ενεργή αιμορραγία ή αιμορραγική διάθεση

- βαριά ηπατοπάθεια

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία: Η εμπειρία είναι περιορισμένη. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε συμβατική αιμοκάθαρση, τα επίπεδα στο πλάσμα του κύριου δραστικού μεταβολίτη του triflusal, HTB (2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)benzoic acid) πριν και μετά την αιμοκάθαρση, βρέθηκαν να είναι παρόμοια (βλέπε παράγραφο 4.2.).

Κίνδυνος αιμορραγίας: Αν και το triflusal έχει δείξει ένα χαμηλό ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών σε κλινικές δοκιμές, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να κινδυνεύουν από αυξημένη αιμορραγία από τραύμα ή άλλες παθολογικές καταστάσεις. Τα δραστικά συστατικά που μπορεί να προκαλέσουν τέτοιες αλλοιώσεις (ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), από του στόματος υπογλυκαιμικά και αντιπηκτικά, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που παίρνουν triflusal (βλέπε παράγραφο 4.5.). Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να εκτιμηθεί και, εάν κρίνεται απαραίτητο, το triflusal πρέπει να σταματήσει να χορηγείται 7 ημέρες πριν την επέμβαση.

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

*In vitro* μελέτες πρωτεϊνικής σύνδεσης έδειξαν ότι το ελεύθερο κλάσμα του HTB (κύριου δραστικού μεταβολίτη του triflusal) αυξάνεται παρουσία των ΜΣΑΦ. Αντιστρόφως, υψηλές συγκεντρώσεις του HTB αυξάνουν τα ελεύθερα κλάσματα και, ως εκ τούτου, πιθανά τη δράση των ΜΣΑΦ, της glisentide και της βαρφαρίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί η δόση των από του στόματος χορηγούμενων υπογλυκαιμικών, αντιπηκτικών, καθώς και των NSAIDs όταν χορηγούνται μαζί με το triflusal.

Η ασφάλεια κατά την σύγχρονη χορήγηση του triflusal με θρομβολυτικούς παράγοντες (rt-PA και στρεπτοκινάση) αξιολογήθηκε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη απ’ ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ένα συνδυασμό ASA και θρομβολυτικών παραγόντων (0,1% έναντι 1,1%, p = 0,04) (βλέπε παράγραφο 5.1).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε εγκύους που έλαβαν triflusal. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν έμμεση ή άμεση επιβλαβή δράση όσον αφορά την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη. Το ενδεχόμενο όφελος/κίνδυνος πρέπει να αξιολογείται όταν συνταγογραφείται το Aflen σε εγκύους.

Δεν είναι γνωστό εάν το triflusal απεκκρίνεται στο γάλα. Το ενδεχόμενο όφελος/κίνδυνος πρέπει να αξιολογείται όταν συνταγογραφείται το Aflen σε θηλάζουσες γυναίκες.

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

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι συνηθέστερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες επηρεάζουν το γαστρεντερικό σύστημα και συνήθως εξαφανίζονται σε λίγες ημέρες, ακόμα και αν η θεραπεία συνεχίζεται.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες κατά σύστημα και συχνότητα είναι οι ακόλουθες:

Δέρμα και εξαρτήματα: Όχι συχνές: κνησμός / εξάνθημα.

Διαταραχές κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος: Συχνές: Κεφαλαλγία. Όχι συχνές: Σύγχυση / ίλιγγος / ζάλη / σπασμοί.

Ακοή και αιθουσαίο: Όχι συχνές: εμβοές / μείωση της ακοής.

Ειδικές αισθήσεις – άλλα: Όχι συχνές: διαταραχή της γεύσης.

Γαστρεντερικό: Πολύ συχνές: δυσπεψία. Συχνές: κοιλιακό άλγος / ναυτία / δυσκοιλιότητα / έμετος / μετεωρισμός / ανορεξία. Όχι συχνές: διάρροια / γαστρεντερική αιμορραγία / μέλαινες / αιμορραγία από το ορθό.

Καρδιοαγγειακό, γενικά: Όχι συχνές: Υπέρταση.

Καρδιογγειακά, αγγειακά εξωκαρδιακά: Όχι συχνές: παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο / εγκεφαλική αιμορραγία.

Αναπνευστικό σύστημα: Όχι συχνές: δύσπνοια / λοιμώξεις του ανωτέρω αναπνευστικού.

Ερυθρά αιμοσφαίρια: Όχι συχνές: αναιμία.

Αιμοπετάλια, αιμορραγία και δημιουργία θρόμβων: Όχι συχνές: επίσταξη / αιμάτωμα / πορφύρα / αιμορραγία των ούλων.

Ουροποιητικό σύστημα: Όχι συχνές: αιματουρία / λοιμώξεις του ουροποιητικού.

Σώμα ως σύνολο: Όχι συχνές:διόγκωση της κοιλίας / πυρετός / συμπτώματα όπως της γρίπης.

Αναφέρθηκαν ορισμένα μεμονωμένα περιστατικά αντίδρασης φωτοευαισθησίας.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας.

Σε περίπτωση ακούσιας υπερδοσολογίας, η οποία μπορεί να προκληθεί μόνο από λήψη πολύ υψηλών δόσεων, πρέπει να αναμένονται συμπτώματα δηλητηριάσεως από σαλικυλικά. Σε αυτή την περίπτωση, είναι απαραίτητο να διακοπεί η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, να γίνει συμπτωματική θεραπεία και να επιβληθούν υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, εξαιρουμένης της ηπαρίνης.

Κωδικός ATC: B01AC18

Το triflusal είναι ένας αναστολέας της βιοσύνθεσης της θρομβοξάνης που δρα μέσω μη αντιστρεπτής αναστολής της κυκλοοξυγονάσης των αιμοπεταλίων, με το πλεονέκτημα ότι σέβεται τη βιοσύνθεση της προστακυκλίνης λόγω της αμελητέας δράσης στην κυκλοοξυγονάση των αγγείων σε θεραπευτικές δόσεις. Επιπλέον, το 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid (HTB), ο κύριος μεταβολίτης του triflusal, είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας της κυκλοοξυγονάσης των αιμοπεταλίων και λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής του (περίπου 34 ώρες) συνεισφέρει αποτελεσματικά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση του triflusal.

Τόσο το triflusal όσο και το ΗΤΒ είναι επίσης ικανά να αυξήσουν τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) στα αιμοπετάλια, διαμέσου της αναστολής των φωσφοδιεστερασών των αιμοπεταλίων. *In vitro* και *ex vivo* μελέτες έχουν περαιτέρω δείξει ότι το triflusal διεγείρει την απελευθέρωση του οξειδίου του αζώτου στα ουδετερόφιλα στον άνθρωπο, το οποίο συμβάλλει επίσης στην αντιαιμοπεταλιακή δράση.

Το triflusal επέδειξε αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς. Σε *ex vivo* μελέτες το triflusal προκάλεσε 65% αναστολή του αραχιδονικού οξέος-που προκαλεί συγκόλληση αιμοπεταλίων σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) υγιών εθελοντών 24 ώρες μετά τη χορήγηση μιας δόσης 600 mg. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση triflusal (600 mg ημερησίως για 7 ημέρες) επέφερε 50 έως 75% αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (PRP) που επάγεται από το αραχιδονικό οξύ, την ADP (διφωσφορική αδενοσίνη), την επινεφρίνη ή το κολλαγόνο.

Μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε με 122 ασθενείς (triflusal = 59, εικονικό φάρμακο = 63) και των δύο φύλων ηλικίας μεταξύ 40 και 75 χρόνων, που υπέφεραν από χρόνια αποφρακτική περιφερική αρτηριοπάθεια βαθμού II Lériche-Fontaine. Χορηγήθηκε triflusal (600 mg ημερησίως) για 6 μήνες. Το ποσοστό επιτυχίας (προσδιοριζόμενο ως μια αύξηση 40% στη συνολική απόσταση βάδισης πάνω από το επίπεδο ελέγχου) ήταν 63,6% για το triflusal και 22,5% για το εικονικό φάρμακο (p=0,0001). Επίσης, η ανάλυση της συνολικής απόστασης βάδισης χωρίς πόνο, πάνω από την τιμή αναφοράς έδειξε ότι το triflusal ήταν σχεδόν σημαντικά ανώτερο από το εικονικό φάρμακο (p=0,05). Η ομάδα που έπαιρνε triflusal έδειξε σημαντικές ευνοϊκές διαφορές (p=0,003) στην βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αγγειοπάθειες (παραισθησίες, αίσθημα βάρους, κρύου στα κάτω άκρα) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (μελέτη ΤΙΜ) που περιέλαβε 2270 ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που έλαβαν θεραπεία για 35 ημέρες με triflusal (600 mg μια φορά την ημέρα) ή ASA (300 mg μια φορά την ημέρα), η συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικής αιμορραγίας ήταν 0,9% (triflusal) έναντι 1,5% (ASA), και η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν 0,3% (triflusal) έναντι 1% (ASA). Οι περισσότερες από αυτές τις αιμορραγίες και στις δύο ομάδες συνέβησαν σε ασθενείς που λάμβαναν συγχρόνως θεραπεία με θρομβολυτικούς παράγοντες και ηπαρίνη. Σε άλλη διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (μελέτη TACIP) με 2107 ασθενείς με εγκεφαλικό που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια περίπου 30 μηνών με triflusal (600 mg μια φορά την ημέρα) ή ASA (325 mg μια φορά την ημέρα), η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών αιμορραγιών ήταν σημαντικά χαμηλότερη (p= 0,004) στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με triflusal (1,9% έναντι 4,0%).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το triflusal απορροφάται γρήγορα (t½ Κa =0,44 ώρες), υποδεικνύοντας και απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από 83% έως 100%.

Το triflusal υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες στον κύριο μεταβολίτη ΗΤΒ, ο οποίος είναι επίσης δραστικός. Ένα σύμπλοκο ΗΤΒ με γλυκίνη βρέθηκε στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής (t½) στο πλάσμα ήταν 0,53 ± 12 ώρες για το triflusal και 34,3 ± 5,3 ώρες για το ΗΤΒ. Η απομάκρυνση γίνεται κατά προτίμηση με νεφρική απέκκριση (νεφρική κάθαρση > 60% μετά 48 ώρες). Αμετάβλητο triflusal, HTB και συζευγμένο HTB με γλυκίνη βρέθηκαν στα ούρα.

Ύστερα από μια από του στόματος δόση 300 ή 900 mg triflusal σε υγιείς εθελοντές, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (Cmax) για το triflusal ήταν 3,2 ± 1,9 μg/ml και 11,6 ± 1,7 μg/ml, αντίστοιχα, ενώ οι Cmax για το ΗΤΒ έφτασαν 36,4 ± 6,1 μg/ml και 92,7 ± 17,1 μg/ml. Ο χρόνος για την επίτευξη της Cmax (tmax) ήταν 0,88 ± 0,26 ώρες για το triflusal και 4,96 ± 1,37 ώρες για το ΗΤΒ στη δόση των 900 mg. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ΗΤΒ ύστερα από επαναλαμβανόμενες δόσεις (300 mg τρεις φορές την ημέρα ή 600 mg μια φορά την ημέρα triflusal για 13 ημέρες) έδειξαν μέγιστες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης του ΗΤΒ στο πλάσμα (Cmax ss) από 178 ± 42 μg/ml και 153 ± 37 μg/ml, αντίστοιχα.

Το ΗΤΒ, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, έχει ένα ποσοστό σύνδεσης με την αλβουμίνη του πλάσματος από 98 έως 99%. Αυτή η σύνδεση δεν αλλάζει σημαντικά από την παρουσία καφεΐνης, θεοφυλλίνης, glisentide, εναλαπρίλης, σιμετιδίνης ή βαρφαρίνης. Ωστόσο το ελεύθερο κλάσμα του ΗΤΒ μεγαλώνει σημαντικά με την παρουσία μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), όπως δικλοφαινάκης, ιβουπροφένης, ινδομεθακίνης, ναπροξένης, πιροξικάμης ή σαλικυλικού οξέος. Σε υψηλές συγκεντρώσεις το ΗΤΒ εκτοπίζει τα ΜΣΑΦ, τη glisentide και τη βαρφαρίνη από τις θέσεις σύνδεσης τους με τις πρωτεΐνες. Αυτές οι ενώσεις έχουν χημική συγγένεια με τις ίδιες θέσεις σύνδεσης με την αλβουμίνη και μπορούν να εκτοπίζονται αμοιβαία ανάλογα με τη χημική συγγένεια με τη πρωτεΐνη και τη συνολική συγκέντρωση του εκτοπιζόμενου παράγοντα.

# Ειδικοί πληθυσμοί

Σε ηλικιωμένους εθελοντές, οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα του ΗΤΒ επιτεύχθηκαν μετά από 3 έως 5 ημέρες χορήγησης triflusal 300 mg δύο φορές την ημέρα. Οι τιμές των AUCss, Cmax και tmax σε ηλικιωμένους εθελοντές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές απ΄ αυτές που ελήφθησαν σε νέους εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα t1/2 ήταν 0,92 ± 0,16 ώρες για το triflusal και 64,6 ± 6,6 ώρες για το ΗΤΒ, και οι δύο υψηλότεροι απ΄ αυτούς που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν έχει κλινική σημασία που να δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε τελικό στάδιο που υποβάλλονται σε συμβατική αιμοκάθαρση, τα επίπεδα στο πλάσμα του ΗΤΒ μετά την αιμοκάθαρση, ήταν παρόμοια με τα επίπεδα στο πλάσμα πριν την αιμοκάθαρση.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Μετά από μακρόχρόνια χορήγηση triflusal σε επίμυες και σκύλους (10, 25 και 50 mg/kg ημερησίως για 12 μήνες) βιοχημικές, μορφολογικές ή ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις παρουσιάστηκαν μόνο στις υψηλές δόσεις. Τα περισσότερο σημαντικά παθολογικά ευρήματα ήταν γαστρεντερική δυσανεκτικότητα με γαστρικά έλκη, μέτρια αναιμία, έμετοι (σε σκύλους), ελαφρές αλλαγές στα βάρη οργάνων (ήπαρ, νεφροί, καρδιά, σπλήνα) και ελαφρά έως μέτρια νεφροσκλήρωση. Τα περισσότερα από αυτά τα αποτελέσματα, με εξαίρεση την νεφροσκλήρωση, ήταν αναστρέψιμα 13 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Gelatin

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

48 μήνες

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Aluminium / PVC / PVDC blisters

Κουτί που περιέχει 50 κάψουλες (BLIST 5X10)

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός>**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

*Δικαιούχος σήματος και Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:*

GALENICA A.E.

Ελευθερίας 4,

145 64 Κηφισιά

Τηλ. : 210 52 81 700,

Fax : 210 52 45 939

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8524/6-2-2007

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16-12-1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6-2-2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**