

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MIRENA

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MIRENA, 20 micrograms/24 ώρες ενδομήτρια συσκευή απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικό συστατικό: Levonorgestrel 52 mg. Ο αρχικός ρυθμός αποδέσμευσης είναι 20 µg/24 ώρες.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενδομήτρια συσκευή που αποδεσμεύει λεβονοργεστρέλη.

Η ενδομήτρια συσκευή αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης αποτελείται από ένα λευκό ή υπόλευκο κυρίως τμήμα του φαρμάκου που επικαλύπτεται από μία αδιαφανή μεμβράνη, η οποία βρίσκεται πάνω στο κατακόρυφο στέλεχος του σώματος με σχήμα T. Το σώμα T έχει μία θηλιά στο ένα άκρο του κατακόρυφου στελέχους και δύο οριζόντιους βραχίονες στην άλλη άκρη. Τα νήματα αφαίρεσης είναι συνδεδεμένα με τη θηλιά. Το κατακόρυφο στέλεχος της ενδομήτριας συσκευής τοποθετείται στο σωλήνα εισαγωγής στην άκρη του εισαγωγέα. Η ενδομήτρια συσκευή και ο εισαγωγέας είναι ουσιαστικά ελεύθεροι ορατών προσμίξεων.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντισύλληψη

Προστασία από υπερπλασία του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια θεραπείας οιστρογονικής υποκατάστασης

Ιδιοπαθής μηννορραγία

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Mirena εισάγεται στην κοιλότητα της μήτρας και είναι δραστικό για 5 χρόνια.

Το ποσοστό αποδέσμευσης in vivo είναι περίπου 20 µg/24 ώρες αρχικά και μειώνεται περίπου σε 11 µg/24 ώρες μετά από 5 χρόνια. Η μέση αποδέσμευση της λεβονοργεστρέλης είναι περίπου 14 µg/24 ώρες κατά το χρονικό διάστημα έως και 5 έτη.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, το Mirena μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με οιστρογονικά σκευάσματα από του στόματος ή διαδερμικής χρήσης, που δεν περιέχουν προγεσταγόνα.

Τοποθέτηση και αφαίρεση/Αντικατάσταση

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η συσκευή MIRENA εισάγεται στην κοιλότητα της μήτρας σε διάστημα 7 ημερών από την έναρξη της εμμήνου ρύσης. Η συσκευή MIRENA μπορεί να αντικατασταθεί από νέα συσκευή MIRENA ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια του κύκλου. Η συσκευή μπορεί επίσης να εισαχθεί αμέσως μετά από διακοπή κυήσεως στο πρώτο τρίμηνο της.

Εισαγωγές αμέσως μετά τον τοκετό θα πρέπει να αναβάλλονται έως ότου η μήτρα έχει πλήρως επανέλθει, όχι νωρίτερα από 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Εάν η μήτρα αργήσει να επανέλθει, να ληφθεί υπόψη μια περίοδος 12 εβδομάδων μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση δυσκολιών στην εισαγωγή και/ή ιδιαίτερου πόνου ή αιμορραγίας κατά τη διάρκεια ή μετά την εισαγωγή, πρέπει άμεσα να γίνουν φυσική εξέταση και υπέρηχος για να αποκλειστεί η διάτρηση.

Όταν το Mirena χρησιμοποιείται για ενδομήτρια προστασία, κατά τη διάρκεια θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα στην εμμηνοπαυσιακή γυναίκα, μπορεί να εισαχθεί οποιαδήποτε στιγμή ή κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της εμμήνου ρύσης ή με το πέρας της αιμορραγίας.

Συστήνεται, το Mirena να εισάγεται μόνο από ιατρούς/επαγγελματίες υγείας που έχουν εμπειρία στις εισαγωγές με Mirena και/ή έχουν επαρκή εκπαίδευση για την εισαγωγή του Mirena.

Το Mirena αφαιρείται τραβώντας απαλά τα νήματα με τις λαβίδες. Εάν τα νήματα δεν είναι ορατά και η συσκευή βρίσκεται στην κοιλότητα της μήτρας, μπορεί να αφαιρεθεί χρησιμοποιώντας ένα χειρουργικό άγκιστρο. Αυτό μπορεί να απαιτεί διαστολή του τραχήλου.

Η συσκευή πρέπει να αφαιρείται μετά από 5 χρόνια. Εάν η χρήστρια επιθυμεί να συνεχίσει να χρησιμοποιεί την ίδια μέθοδο, μια νέα συσκευή μπορεί να εισαχθεί την ίδια μέρα.

Εάν δεν είναι επιθυμητή η εγκυμοσύνη σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η αφαίρεση πρέπει να γίνει κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, με την προϋπόθεση ότι η γυναίκα έχει έμμηνο κύκλο. Εάν το Mirena αφαιρεθεί στην μέση του κύκλου και η γυναίκα έχει σεξουαλική επαφή μέσα στην επόμενη εβδομάδα, διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης, εκτός εάν τοποθετηθεί αμέσως άλλη συσκευή Mirena.

4.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Επιβεβαιωμένη κύηση ή υποψία αυτής

Τρέχουσα ή υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης πυελική νόσος

Λοίμωξη των γεννητικών οργάνων

Επιλόχεια ενδομητρίτις

Αποβολή λόγω λοίμωξης στους τρεις προηγούμενους μήνες

Τραχηλίτιδα

Δυσπλασία του τραχήλου
 Καρκίνος της μήτρας ή του τραχήλου
 Όγκοι εξαρτώμενοι από προγεσταγόνα
 Κολπική αιμορραγία αγνώστου αιτιολογίας
 Συγγενής ή επίκτητη ανωμαλία της μήτρας, συμπεριλαμβανομένων και
 ινομυμάτων, εφόσον αυτά περιορίζονται την κοιλότητα της μήτρας
 Καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μικροβιακής λοιμώξεως
 Οξεία ηπατική νόσος ή ηπατικός όγκος
 Υπερευαισθησία στα συστατικά του σκευάσματος
 Ιστορικό εξωμητρίου εγκυμοσύνης ή καταστάσεις που προδιαθέτουν σε εξωμήτριο
 εγκυμοσύνη.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Mirena πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, κατόπιν συμβουλής ειδικού και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο αφαίρεσης της συσκευής όταν προϋπάρχουν ή εμφανιστούν για πρώτη φορά οι ακόλουθες καταστάσεις:

- ημικρανία, εστιακή ημικρανία με ασύμμετρη απώλεια της όρασης ή άλλα συμπτώματα, ενδεικτικά παροδικής εγκεφαλικής ισχαιμίας
- εξαιρετικά σοβαρή κεφαλαλγία
- ίκτερος
- σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση
- σοβαρή αρτηριακή νόσος, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ορισμένες πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν μόνο προγεστεροειδές, έδειξαν μικρή αύξηση του κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Ωστόσο, εάν εμφανιστούν συμπτώματα ή σημεία θρόμβωσης, πρέπει να ληφθούν άμεσα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέτρα. Τα συμπτώματα φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης μπορεί να περιλαμβάνουν: μονόπλευρο πόνο και/ή οίδημα στο κάτω άκρο, αιφνίδιο έντονο πόνο στο στήθος που επεκτείνεται ή όχι στον αριστερό βραχίονα, αιφνίδια δύσπνοια, αιφνίδια έναρξη βήχα, ασυνήθιστη σοβαρή και παρατεταμένη κεφαλαλγία, ξαφνική μερική ή πλήρης απώλεια της όρασης ή διπλωπία, διαταραχές της ομιλίας ή αφασία, ίλιγγος, λιποθυμία με ή χωρίς εστιακές επιληπτικές κρίσεις, αδυναμία ή πολύ εκσεσημασμένο ξαφνικό μούδιασμα που επηρεάζει τη μια πλευρά ή το ένα μέρος του σώματος, κινητικές διαταραχές, οξεία κοιλία. Συμπτώματα ή ενδείξεις που υποδηλώνουν θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς: ανεξήγητη μερική ή ολική απώλεια της όρασης, έναρξη πρόπτωσης ή διπλωπίας, οίδημα της οπτικής θηλής ή αγγειακές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς.

Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το ρόλο των κισρών των φλεβών και της επιτολής θρομβοφλεβίτιδας στη φλεβική θρομβοεμβολή.

Το Mirena μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε γυναίκες με συγγενή καρδιακή

νόσο ή βαλβιοπάθεια λόγω του κινδύνου λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Στις γυναίκες αυτές πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αγωγή με αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή ή αφαίρεση της ενδομήτριας συσκευής.

Η χαμηλή δόση λεβονοργεστρέλης μπορεί να επηρεάσει την ομοιόσταση της γλυκόζης. Επομένως, στις διαβητικές γυναίκες που φέρουν την ενδομήτρια συσκευή Mirena πρέπει να παρακολουθείται η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα παρόλο που δεν υπάρχει γενικά ανάγκη να αλλαχθεί η θεραπευτική δοσολογία.

Οι ακανόνιστες αιμορραγίες μπορεί να συγκαλύπτουν ορισμένα συμπτώματα και σημεία πολύποδα ή καρκίνου του ενδομητρίου και σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να λαμβάνονται διαγνωστικά μέτρα.

Το Mirena δεν πρέπει να αποτελεί αντισυλληπτική μέθοδο πρώτης επιλογής σε νέες άτοκες γυναίκες, ούτε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένη ατροφία της μήτρας.

Μια μετα-ανάλυση από 54 επιδημιολογικές μελέτες, έδειξε ότι υπάρχει ένας ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος (RR=1.24) καρκίνου του μαστού σε γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποιούν από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά, κυρίως με χρήση σκευασμάτων οιστρογόνων-προγεσταγόνων. Ο αυξημένος κίνδυνος απαλείφεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 ετών μετά την παύση χρήσης από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών. Λόγω του ότι ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν ή ελάμβαναν προσφάτως από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά είναι μικρός, σε σύγκριση με τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε χρήστριες που χρησιμοποιούν χάπι με προγεσταγόνα μόνο είναι πιθανώς παρόμοιου εύρους με αυτόν που σχετίζεται με τα από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά. Εντούτοις στα σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα, τα στοιχεία προέρχονται από πολύ μικρότερες πληθυσμιακές ομάδες χρηστριών και συνεπώς είναι λιγότερο συμπερασματικά από αυτά των από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών. Αυτές οι μελέτες δεν παρέχουν αποδείξεις αιτιώδους συνάφειας. Ο παρατηρηθείς αυξημένος κίνδυνος σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, στις βιολογικές επιδράσεις των από του στόματος αντισυλληπτικών ή σε συνδυασμό και των δυο. Ο καρκίνος του μαστού που διεγνώσθη σε χρήστριες που ελάμβαναν για μεγάλο χρονικό διάστημα ορμονική υποκατάσταση έχει την τάση να είναι λιγότερο κλινικά προχωρημένος από ότι του καρκίνου που διεγνώσθη σε μη χρήστριες.

Ιατρική εξέταση/ συμβουλή

Πριν από την τοποθέτηση της συσκευής Mirena, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τους κινδύνους και τις παρενέργειες. Πρέπει να διενεργηθεί γυναικολογική εξέταση, που συμπεριλαμβάνει εξέταση των μαστών και των οργάνων της πυέλου, να ληφθεί επίχρισμα Παπανικολάου και να αποκλεισθεί η εγκυμοσύνη. Πρέπει επίσης να αποκλεισθεί η ύπαρξη λοίμωξης του τραχήλου, η παρουσία αφροδίσιας νόσου και να προσδιορισθεί η θέση της μήτρας και το μέγεθος

της κοιλότητας της μήτρας. Είναι πολύ σημαντική η σωστή τοποθέτηση του Mirena στον πυθμένα της μήτρας, ώστε να υπάρχει ομοιόμορφη έκθεση του ενδομητρίου στο προγεσταγόνο, να προλαμβάνεται η αποβολή της συσκευής και να μεγιστοποιείται η αποτελεσματικότητα. Για αυτό το λόγο πρέπει να τηρηθούν προσεκτικά οι οδηγίες για την εισαγωγή της συσκευής. Λόγω του ότι η τεχνική εισαγωγής είναι διαφορετική από άλλες ενδομήτριες συσκευές, ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δίνεται στην εκπαίδευση για τη σωστή τεχνική εισαγωγής. Η εισαγωγή/τοποθέτηση και η αφαίρεση μπορεί να συνοδεύονται από κάποιο πόνο ή αιμορραγία. Η διαδικασία μπορεί να επιφέρει λιποθυμία ως αγγειονευρική αντίδραση ή σπασμό σε επιληπτική ασθενή.

Η γυναίκα πρέπει να επανεξετάζεται 4 με 12 εβδομάδες μετά την εισαγωγή της συσκευής και στη συνέχεια μια φορά ετησίως ή συχνότερα, εάν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Το Mirena δεν ενδείκνυται για επείγουσα αντισύλληψη.

Όταν χρησιμοποιείται για προστασία του ενδομητρίου, το Mirena μπορεί να εισαχθεί οποιαδήποτε στιγμή στις αμηνorroϊκές γυναίκες ή κατά τις τελευταίες ημέρες της εμμηνορρυσίας ή της αιμορραγίας εκ διακοπής.

Συνιστάται να αποκλείεται μία παθολογική κατάσταση του ενδομητρίου πριν από την εισαγωγή του Mirena, διότι κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι συνήθης η εμφάνιση ακανόνιστης αιμορραγίας ή κηλίδων αίματος. Εάν σε μία γυναίκα έχει τοποθετηθεί το Mirena σε προηγούμενο χρόνο για αντισυλληπτική χρήση, και συνεχίζει τη χρήση του, πρέπει να αποκλείεται μία παθολογική κατάσταση του ενδομητρίου όταν εμφανίζονται διαταραχές στην εμμηνορρυσία μετά την έναρξη θεραπείας οιστρογονικής υποκατάστασης. Εάν εμφανιστούν διαταραχές στην εμμηνορρυσία σε μακρόχρονη θεραπεία, πρέπει να ληφθούν και διαγνωστικά μέτρα.

Ολιγομηνόρροια-αμηνόρροια

Περίπου στο 20% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που χρησιμοποιούν το Mirena εμφανίζεται προσδευτικά ολιγομηνόρροια/αμηνόρροια. Το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση που η περίοδος δεν εμφανισθεί μέσα σε διάστημα 6 εβδομάδων από την έναρξη της προηγούμενης περιόδου και θα πρέπει να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο αποβολής της συσκευής. Σε άτομα με αμηνόρροια δεν απαιτείται τεστ εγκυμοσύνης εκτός αν επιβάλλεται από την εμφάνιση άλλων συμπτωμάτων.

Πυελική Λοίμωξη

Ο σωλήνας εισαγωγής προστατεύει την ενδομήτρια συσκευή Mirena από επιμόλυνση από μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και ο εισαγωγέας του Mirena έχει σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος λοίμωξης. Σε γυναίκες που φέρουν ενδομήτρια συσκευή από χαλκό, το μεγαλύτερο ποσοστό πυελικών λοιμώξεων παρατηρείται στη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά την εισαγωγή, και στη συνέχεια μειώνεται. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό

Πυελικής λοίμωξης σε γυναίκες που φέρουν ενδομήτρια συσκευή Mirena είναι χαμηλότερο, σε σύγκριση με εκείνες που φέρουν ενδομήτριες συσκευές χαλκού. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για φλεγμονώδη πυελική νόσο είναι οι πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι, οι συχνές σεξουαλικές επαφές και νεαρή ηλικία. Οι πυελικές λοιμώξεις μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες όπως να επηρεάσουν τη γονιμότητα και να αυξήσουν τον κίνδυνο μίας έκτοπης κύησης.

Η συσκευή θα πρέπει να αφαιρεθεί αν η γυναίκα εμφανίζει υποτροπιάζουσα ενδομητρίτιδα ή πυελικές λοιμώξεις ή στην περίπτωση που η οξεία λοίμωξη δεν ανταποκριθεί στη θεραπεία μέσα σε διάστημα μερικών ημερών.

Συνιστώνται βακτηριολογικές εξετάσεις και παρακολούθηση, ακόμη και όταν εμφανίζονται ελαφρά συμπτώματα, ενδεικτικά για μία λοίμωξη.

Αποβολή της συσκευής

Τα συμπτώματα της μερικής ή της ολικής αποβολής οποιασδήποτε ενδομήτριας συσκευής ενδέχεται να περιλαμβάνουν αιμορραγία ή πόνο. Ωστόσο, η συσκευή μπορεί να αποβληθεί από την κοιλότητα της μήτρας χωρίς η γυναίκα να το αντιληφθεί. Η μερική αποβολή μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της συσκευής. Δεδομένου ότι η ενδομήτρια συσκευή Mirena μειώνει την ποσότητα του αίματος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης, η αύξηση της ποσότητας του αίματος μπορεί να αποτελεί ένδειξη αποβολής της συσκευής.

Όταν μία συσκευή έχει μετατοπιστεί πρέπει να αφαιρείται. Μία νέα συσκευή μπορεί να τοποθετηθεί την ίδια στιγμή.

Η γυναίκα πρέπει να ενημερώνεται πώς να ελέγχει τα νήματα του Mirena.

Διάτρηση

Η διάτρηση ή διαπέραση του σώματος της μήτρας ή του τραχήλου από μία ενδομήτρια συσκευή μπορεί να συμβεί σπάνια, συνήθως κατά την εισαγωγή της συσκευής. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να αφαιρείται η συσκευή. Ο κίνδυνος διατρήσεων μπορεί να αυξηθεί σε εισαγωγές μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης), σε γυναίκες που θηλάζουν και σε γυναίκες με οπίσθια κάμψη της μήτρας.

Εξωμήτρια κύηση

Οι γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό εξωμήτριας κύησης, χειρουργικής επέμβασης στις σάλπιγγες ή πυελικής λοίμωξης βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εξωμήτριας κύησης κατά τη διάρκεια της χρήσης οποιασδήποτε ενδομήτριας συσκευής. Το ενδεχόμενο εξωμήτριας κύησης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση πόνου στην κάτω κοιλιακή χώρα - ειδικά σε συνδυασμό με έλλειψη εμμήνου ρύσης ή όταν μία γυναίκα με αμηνόρροια αρχίσει να αιμορραγεί. Το ποσοστό εξωμήτριας κύησης σε γυναίκες που χρησιμοποιούν το Mirena είναι 0,06 ανά 100 γυναίκες-χρόνια. Το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο από το ποσοστό 0,3-0,5 ανά 100 γυναίκες-χρόνια

που έχει υπολογιστεί για τις γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν οποιαδήποτε μορφή αντισύλληψης. Ο απόλυτος κίνδυνος εξωμήτριας κύησης σε χρήστριες του Mirena είναι χαμηλός. Εντούτοις, όταν μια γυναίκα είναι έγκυος έχοντας ήδη τοποθετημένο το Mirena, η σχετική πιθανότητα εξωμήτριας κύησης είναι αυξημένη.

Όταν δεν φαίνονται τα νήματα

Εάν τα νήματα αφαίρεσης δεν φαίνονται στον τράχηλο σε επόμενες επισκέψεις, πρέπει να αποκλειστεί η κύηση. Είναι πιθανό να τραβηχτούν τα νήματα μέσα στη μήτρα ή στον τράχηλο και να επανεμφανιστούν κατά τη διάρκεια της επόμενης εμμηνορρυσίας. Εφόσον αποκλειστεί η κύηση, τα νήματα μπορούν να εντοπιστούν αναζητώντας τα προσεκτικά με ένα κατάλληλο εργαλείο. Εάν δεν μπορούν να εντοπιστούν, τότε ίσως η συσκευή να έχει μετατοπιστεί. Μπορεί να γίνει απεικόνιση με υπερήχους, ώστε να εντοπιστεί το σημείο που βρίσκεται η συσκευή. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο μηχάνημα υπερήχων ή εάν η εξέταση δεν είναι επιτυχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακτινολογική μέθοδος, ώστε να εντοπιστεί το Mirena.

Καθυστερημένη ατρησία ωοθηλακίων

Εφόσον η αντισυλληπτική δράση του Mirena οφείλεται κυρίως σε τοπική δράση, ωοθηλακιορρηκτικοί κύκλοι συνήθως εμφανίζονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μερικές φορές καθυστερεί η ωοθυλακιορρηξία και η ανάπτυξη των ωοθυλακίων συνεχίζεται. Αυτά τα ευμεγέθη ωοθυλάκια δεν μπορούν να διακριθούν κλινικά από κύστες ωοθηκών. Ευμεγέθη ωοθυλάκια έχουν διαγνωστεί σε ποσοστό 12% των γυναικών που κάνουν χρήση Mirena. Τα περισσότερα από αυτά τα ωοθυλάκια είναι ασυμπτωματικά, αν και μερικές φορές μπορεί να συνοδεύονται από πόνο στην πύελο ή δυσπαρεύνια. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα ευμεγέθη ωοθυλάκια εξαφανίζονται από μόνα τους κατά τους πρώτους 2-3 μήνες παρακολούθησης. Αν αυτό δεν συμβεί, συνιστάται η συνέχιση της παρακολούθησης με υπερήχους καθώς και η εφαρμογή διαγνωστικών/θεραπευτικών μέτρων. Σπάνια μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Ο μεταβολισμός των προγεσταγόνων μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χρήση ουσιών που είναι γνωστό ότι επάγουν τα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, ιδιαίτερα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, όπως τα αντισπασμωδικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, efavirenz). Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στην αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Mirena δεν είναι γνωστή, αλλά πιστεύεται ότι είναι μεγάλης σημασίας λόγω του τοπικού μηχανισμού δράσης

4.6. Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Mirena, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε υποψία κύησης. Στην περίπτωση τυχαίας εγκυμοσύνης κατά τη χρήση του Mirena, η συσκευή πρέπει να αφαιρεθεί γιατί εάν αφεθεί υπόλειμμα της ενδομήτριας συσκευής μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αποβολής ή πρόωρου τοκετού. Αφαίρεση του Mirena ή διάτρηση της μήτρας μπορεί να επιφέρει αυθόρμητη αποβολή. Εάν η ενδομήτρια συσκευή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με ήπιους χειρισμούς, πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής της κύησης. Αν η γυναίκα επιθυμεί τη συνέχιση της κύησης και το σύστημα δεν μπορεί να αφαιρεθεί, πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και το ενδεχόμενο πρόωρου τοκετού. Η πορεία μιας τέτοιας εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και επίσης να αποκλειστεί η εξωμήτρια κύηση. Η γυναίκα πρέπει να συμβουλευτεί να αναφέρει όλα τα συμπτώματα που υποδηλώνουν επιπλοκές στην κύηση, όπως οι κράμπες, πόνος στην κοιλιά και πυρετός.

Λόγω της ενδομήτριας χορήγησης και της τοπικής έκθεσης στην ορμόνη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς το ενδεχόμενο τερατογένεσης (ειδικά αρρενοποίησης). Λόγω της σπανιότητάς της, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στην έκβαση της εγκυμοσύνης με την ενδομήτρια συσκευή Mirena αλλά η γυναίκα πρέπει να ενημερώνεται, ότι μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχουν αποδείξεις βλαβών στις γέννες που να προκλήθηκαν από τη χρήση του Mirena σε περιπτώσεις που η κύηση συνεχίστηκε με το Mirena στη θέση του.

Γαλουχία

Η λεβονοργεστρέλη έχει ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα αλλά δεν είναι πιθανό να υπάρξει κίνδυνος για το παιδί με τη δόση που απελευθερώνεται από το Mirena όταν αυτό έχει εισαχθεί στην κοιλότητα της μήτρας.

Δεν φαίνεται να έχουν υπάρξει επιβλαβείς επιδράσεις στην ανάπτυξη του βρέφους όταν χρησιμοποιείται μέθοδος με προγεσταγόνα μόνο, έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό. Οι μέθοδοι αντισύλληψης με προγεσταγόνα μόνο δεν φαίνεται να επηρεάζουν την ποσότητα ή την ποιότητα του μητρικού γάλακτος. Σπάνια έχει αναφερθεί αιμορραγία από τη μήτρα σε γυναίκες που χρησιμοποιούν το Mirena κατά τη γαλουχία.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία γνωστή

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά την εισαγωγή και υποχωρούν με την παρατεταμένη χρήση. Επιπλέον από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση», οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε χρήτριες του Mirena.

Στις πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίζονται σε περισσότερο από 10% των χρηστριών) περιλαμβάνονται μεταβολές στην εμμηνορρυσία της

σταγονοειδούς αιμορραγίας, της oligομηνόρροιας, και της αμηνόρροιας, και κύστες των ωθηκών.

Στις γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, ο μέσος όρος ημερών/μηνών που εμφανίζονται κηλίδες αίματος μειώνεται βαθμιαία από εννέα σε τέσσερις ημέρες μέσα στους πρώτους έξι μήνες χρήσης. Το ποσοστό των γυναικών με παρατεταμένη αιμορραγία (περισσότερες από οκτώ ημέρες) μειώνεται από 20% σε 3% μέσα στους πρώτους τρεις μήνες χρήσης. Σε κλινικές μελέτες κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης, το 17% εμφάνισε αμηνόρροια με διάρκεια τουλάχιστον τριών μηνών.

Οι περισσότερες περι- και μετεμμηνοπαυσιακές χρήστριες του Mirena εμφάνισαν κηλίδες αίματος και διαταραχή στην εμμηνορρυσία κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών θεραπείας, όταν χρησιμοποίησαν το Mirena σε συνδυασμό με θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης. Στη συνέχεια, η αιμορραγία και οι κηλίδες αίματος μειώθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και 30-60% των χρηστριών έγιναν αμηνορροϊκές.

Η συχνότητα των καλοήθων κύστεων των ωθηκών εξαρτάται από τη διαγνωστική μέθοδο. Σε κλινικές μελέτες διαγνώστηκαν ευμεγέθη ωοθυλάκια στο 12% των γυναικών που χρησιμοποίησαν το Mirena. Τα περισσότερα ωοθυλάκια είναι ασυμπτωματικά και εξαφανίζονται μέσα σε τρεις μήνες.

Ο παρακάτω πίνακας εμφανίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά οργανικό σύστημα και κατά MedDRA (MedRA SOCs). Οι συχνότητες προέρχονται από στοιχεία κλινικών μελετών.

Οργανικό σύστημα	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες $\geq 1/100$, $< 1/10$	Ασυνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
Ψυχιατρικές διαταραχές	Καταθλιπτική διάθεση Νευρικότητα Μειωμένη libido	Ασταθής διάθεσης	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ημικρανία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πόνος στον κοιλιακό χώρο Ναυτία	Τυμπανισμός στον κοιλιακό χώρο	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή	Αλωπεκία Δασυτριχισμός Κνησμός Έκζεμα	Εξάνθημα Κνίδωση
Διαταραχές του	Πόνος στην πλάτη		Ημικρανία

μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού.	Πόνος στην πύελο Δυσμηνόρροια Κολπικές εκκρίσεις Αιδοιοκολπίτιδα Τάση στους μαστούς Μαστοδυνία Αποβολή της ενδομήτριας συσκευής αντισύλληψης	Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου Ενδομητρίωση Τραχηλίτιδα/Τεστ Παπανικολάου φυσιολογικό, κλάσης II.	Διάτρηση μήτρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Οίδημα	
Έρευνες	Αύξηση βάρους		

Ο πιο ενδεδειγμένος όρος κατά MedDRA έχει χρησιμοποιηθεί ώστε να περιγραφεί μια συγκεκριμένη αντίδραση και τα συνώνυμά της και οι σχετιζόμενες καταστάσεις.

Κύηση, λοχεία και περιγεννητικές καταστάσεις:

Όταν μια γυναίκα μένει έγκυος έχοντας ήδη τοποθετήσει το Mirena, ο σχετικός κίνδυνος εξωμήτριας κύησης αυξάνεται.

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές του μαστού:

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρκίνου του μαστού (άγνωστη συχνότητα, βλ. παράγραφο 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν εφαρμόζεται στην περίπτωση αυτού του ιδιοσκευάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικά στοιχεία

ATC code: G02BA03

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Πλαστική ενδομήτρια συσκευή απελευθέρωσης προγεσταγόνου.

Η λεβονοργεστρέλη είναι ένα προγεσταγόνο που χρησιμοποιείται στη γυναικολογία

με διάφορους τρόπους: σαν συστατικό προγεσταγόνου σε αντισυλληπτικά χάπια και σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή μόνο του για αντισύλληψη σε μικροχάπια και σε υποδερμικά εμφυτεύματα προγεσταγόνου. Η λεβονοργεστρέλη μπορεί επίσης να χορηγηθεί απ' ευθείας στην κοιλότητα της μήτρας με τη βοήθεια ενδομήτριας συσκευής. Αυτό επιτρέπει τη χορήγηση χαμηλής ημερήσιας δοσολογίας καθώς η ορμόνη απελευθερώνεται άμεσα στο όργανο-στόχο.

Το Mirena έχει κυρίως προγεσταγονική δράση στην κοιλότητα της μήτρας. Τα υψηλά επίπεδα της λεβονοργεστρέλης στο ενδομήτριο καταστέλλουν τους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς του ενδομητρίου καθιστώντας το μη ευαίσθητο στην οιστραδιόλη που κυκλοφορεί οπότε εκδηλώνεται έντονη ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου. Κατά τη διάρκεια χρήσης του Mirena έχουν παρατηρηθεί μορφολογικές μεταβολές του ενδομητρίου και μία ασθενής αντίδραση ξένου σώματος. Η βλέννη στον τράχηλο καθιστάται παχιά παρεμποδίζοντας τη διάβαση των σπερματοζωαρίων μέσα από τον τράχηλο. Το περιβάλλον της μήτρας και των σαλπίνγων αναστέλλει την κινητικότητα και λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων προλαμβάνοντας τη γονιμοποίηση. Σε ορισμένες γυναίκες αναστέλλεται η ωορρηξία.

Οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα της αντισυλληπτικής δράσης έχουν διεξαχθεί κυρίως συγκρίνοντας το Mirena με διάφορους ενδομητρικούς πεσσούς χαλκού. Μέχρι τώρα οι μελέτες καλύπτουν χρήση 13.000 γυναικών-χρόνια, με συνολικό ποσοστό 0,16 ανά 100 γυναίκες-χρόνια. Ο μικτός λόγος κηλίσεων κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης ήταν 0-0,2% και ο συγκεντρωτικός λόγος για τη διάρκεια πέντε ετών ήταν 0,5-1,1%. Το ποσοστό των γυναικών που συνέχισαν μετά από ένα χρόνο χρήσης ήταν περίπου 80%.

Η χρήση του MIRENA δεν επηρεάζει τη μελλοντική γονιμότητα της γυναίκας. Περίπου το 80% των γυναικών που επιθυμούσαν να μείνουν έγκυοι, συνέλαβαν σε διάστημα 12 μηνών από την αφαίρεση του συστήματος.

Το σχήμα της εμμηνορρυσίας είναι αποτέλεσμα της άμεσης δράσης της λεβονοργεστρέλης στο ενδομήτριο και δεν αντιστοιχεί στον ωοθηκικό κύκλο. Δεν υπάρχει σαφής διαφορά στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, την ωορρηξία ή την παραγωγή οιστραδιόλης και προγεστερόνης σε γυναίκες με διαφορετική μορφή εμμηνορρυσίας. Κατά τη διαδικασία της αναστολής του πολλαπλασιασμού του ενδομητρίου μπορεί να εμφανιστούν συχνότερα κηλίδες αίματος τους πρώτους μήνες χρήσης. Στη συνέχεια, η έντονη καταστολή του ενδομητρίου οδηγεί στη μείωση της διάρκειας και του όγκου της καταμήνιας αιμορραγίας κατά τη χρήση του Mirena. Η ανεπαρκής αιμορραγία συχνά εξελίσσεται σε ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Η λειτουργία των ωοθηκών είναι φυσιολογική και τα επίπεδα της οιστραδιόλης διατηρούνται, ακόμη και όταν οι χρήστριες του Mirena είναι αμηνόρροϊκές.

Το Mirena μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία της ιδιοπαθούς μηνόρραγίας. Ο όγκος του αίματος της καταμήνιας αιμορραγίας μειώνεται κατά 88% σε γυναίκες με μηνόρραγία κατά το τέλος τρίμηνης χρήσης. Η μηνόρραγία που οφείλεται σε υποβλεννογόνια ινομύματα ίσως ανταποκριθεί σε μικρότερο βαθμό. Η ελάττωση της ποσότητας του αίματος κατά την εμμηνορρυσία αυξάνει τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα. Το Mirena ανακουφίζει επίσης από τη

δυσμηνόρροια.

Η δράση του Mirena στην πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου, στη συνεχή θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης, έχει αποδειχτεί εξίσου αποτελεσματική με την από του στόματος ή τη διαδερμική χορήγηση οιστρογόνου. Το ποσοστό υπερπλασίας που έχει παρατηρηθεί σε μονοθεραπεία με οιστρογόνα είναι 20%. Σε κλινικές μελέτες με 201 περιεμμηνοπαυσιακές και 29 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που ελάμβαναν Mirena, δεν αναφέρθηκε υπερπλασία στην ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών κατά τη διάρκεια παρακολούθησης έως και για 5 χρόνια.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την εισαγωγή του Mirena, η αρχική αποδέσμευση της λεβονοργεστρέλης στην κοιλότητα της μήτρας είναι 20μg/24 ώρες. Αυτό επιφέρει σταθερή συγκέντρωση της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα, η οποία μετά τις πρώτες εβδομάδες, φτάνει στα 0,4-0,6 nmol/l (150-200 pg/ml) σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και περίπου σε 1 nmol/l (300 pg/ml) σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης. Μετά από μακροχρόνια χρήση 12, 24, και 60 μηνών σε νέες γυναίκες, παρατηρήθηκαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα με τιμές 180±66 pg/ml, 192±140 pg/ml και 159±60 pg/ml. Η φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης έχει ερευνηθεί σε εκτεταμένο βαθμό και αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Η λεβονοργεστρέλη, όταν χορηγείται από στο στόμα, απορροφάται γρήγορα και ολικά και η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περίπου 90%. Η λεβονοργεστρέλη συνδέεται με τις λευκωματίνες του ορού και στην SHBG. Η σχετική κατανομή (ελεύθερη λεβονοργεστρέλη, συνδεδεμένη με τις λευκωματίνες και συνδεδεμένη με την SHBG) εξαρτάται από τη συγκέντρωση της SHBG στον ορό. Μόνο το 2,5% των ολικών επιπέδων της ουσίας στον ορό είναι σε ελεύθερη μορφή, το 47,5% είναι συνδεδεμένο με την SHBG και το 50% με τη λευκωματίνη. Για τη λεβονοργεστρέλη έχει αναφερθεί μέσος όγκος κατανομής περίπου 137 λίτρων και ταχύτητα μεταβολικής κάθαρσης από τον ορό περίπου 5,7 L/h. Μετά από εφάπαξ χορήγηση, μπορεί να παρατηρηθεί στον ορό τελικός χρόνος ημιζωής της λεβονοργεστρέλης περίπου 14 με 20 ωρών. Η λεβονοργεστρέλη απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών σε περίπου ίσα ποσοστά από τα ούρα και τα κόπρανα. Οι μεταβολίτες έχουν ασθενή έως μηδαμινή φαρμακολογική δράση. Ο κύριος μεταβολίτης στα ούρα είναι η τετραϊδρονοργεστρέλη με τιμές που φτάνουν στο 10% περίπου της ανακτόμενης ραδιενέργειας στα ούρα, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης λεβονοργεστρέλης.

Περίπου το 0,1% της μητρικής δόσης μπορεί να μεταφερθεί μέσω του γάλακτος στο βρέφος που θηλάζει.

5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Οι προκλινικές αξιολογήσεις ασφάλειας δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση μελέτες ασφαλείας, φαρμακολογίας, τοξικότητας, γενετοξικότητας και καρκινογενετικού δυναμικού, της λεβονοργεστρέλης.

Η λεβονοργεστρέλη είναι ένα καθιερωμένο πλέον προγεσταγόνο με αντιοιστρογονική δράση. Το προφίλ ασφάλειας μετά από συστηματική χορήγηση έχει

τεκμηριωθεί επαρκώς. Μία μελέτη που έγινε σε πιθήκους με ενδομήτρια αποδέσμευση λεβονοργεστρέλης επί 12 μήνες επιβεβαίωσε την τοπική φαρμακολογική δράση της ουσίας, με καλή τοπική ανεκτικότητα και χωρίς σημεία συστηματικής τοξικότητας. Δεν υπήρξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας σε πειράματα που έγιναν σε κουνέλια, με ενδομήτρια χορήγηση λεβονοργεστρέλης. Η εκτίμηση της ασφάλειας των ελαστικών συστατικών του φορέα της ορμόνης, του πολυαιθυλενικού υλικού του προϊόντος και ο συνδυασμός ελαστομερούς και λεβονοργεστρέλης, με βάση τόσο την εκτίμηση της γενετικής τοξικολογίας σε τυποποιημένες δοκιμασίες in vitro και in vivo, καθώς και σε δοκιμασίες βιοσυμβατότητας σε ποντικούς, ινδικά χοιρίδια, κουνέλια και δοκιμασίες in vitro δεν έδειξαν βιο-ασυμβατότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Polyethylene pigmented with 1% of iron oxide (black) E172, C177499 (30 cm length)

Dimethicone elastomer

Dimethicone silastic medical tubing (19 mm length)

Polyethylene pigmented with 20-24% of barium sulfate

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής

Τρία χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30⁰ C μακριά από υγρασία και άμεσο ηλιακό φως.

Τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται μακριά από τα παιδιά.

6.5. Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Η συσκευή με τα εξαρτήματά της συσκευάζονται σε θερμοσυγκολλημένο αποστειρωμένο φακελάκι TYVEK.

Για τον εισαγωγέα: Το προϊόν βρίσκεται μεμονωμένα σε συσκευασία εμβλαγαίου (θερμοπαρασκευασμένο), με αυτοκόλλητο σκέπασμα.

6.6 Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού

Το Mirena διατίθεται σε αποστειρωμένη συσκευασία, η οποία δεν πρέπει να ανοίγεται έως τη στιγμή της τοποθέτησης. Το Mirena πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από άσηπτες συνθήκες. Εάν η σφραγισμένη θήκη είναι κάπου ανοιγμένη, η συσκευή Mirena που εσωκλείεται πρέπει να απορρίπτεται ως φαρμακευτικό απόβλητο.

7. Κάτοχος της αδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα και στην Κύπρο

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20
151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 210 61 87 500
Τηλ. χωρίς χρέωση: 800 11 30 900

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

ΕΛΛΑΔΑ: 46275/25-6-09

ΚΥΠΡΟΣ: 18612

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ

ΠΡΩΤΗ ΑΔΕΙΑ: 15.05.1997

ΑΝΑΝΕΩΣΗ: 01.04.2008

ΚΥΠΡΟΣ

ΠΡΩΤΗ ΑΔΕΙΑ: 10.02.2000

ΑΝΑΝΕΩΣΗ: 31.10.2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2008