##### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xalacom 50 μικρογραμμάρια/ml + 5 mg/ml, οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Σε 1 ml διαλύματος περιέχονται 50 μικρογραμμάρια λατανοπρόστης και 6,8 mg μηλεϊνικής τιμολόλης που αντιστοιχεί σε 5,0 mg τιμολόλης.

Έκδοχο: Χλωριούχο βενζαλκώνιο 200 μικρογραμμάρια/ml.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και οφθαλμική υπερτονία οι οποίοι ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στους τοπικούς βήτα-αποκλειστές ή σε ανάλογα προσταγλανδίνης.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων ατόμων):*

Η συνιστώμενη δόση είναι μία οφθαλμική σταγόνα στον πάσχοντα οφθαλμό ή οφθαλμούς, μία φορά ημερησίως.

Σε περίπτωση που παραληφθεί κάποια δόση, η θεραπεία συνεχίζεται με την επόμενη δόση ως συνήθως. Η δόση δεν πρέπει να υπερβεί τη μία σταγόνα ημερησίως στον κάθε πάσχοντα οφθαλμό.

# *Χορήγηση:*

Οι φακοί επαφής θα πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων και μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που χορηγούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμολογικά φάρμακα, αυτά πρέπει να ενσταλλάζονται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

Με απόφραξη της ρινοδακρυϊκής οδού ή κλείσιμο των βλεφάρων για 2 λεπτά, ελαττώνεται η συστηματική απορρόφηση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και σε αύξηση της τοπικής δράσης.

*Χρήση σε παιδιά και σε εφήβους:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και σε εφήβους δεν έχουν διαπιστωθεί.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το Xalacom αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

* Αντιδραστική νόσο των αναπνευστικών οδών, που περιλαμβάνει βρογχικό άσθμα ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
* Κολπική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή τρίτου βαθμού μη ελεγχόμενο με βηματοδότη, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ.
* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος.

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

## *Συστηματικές επιδράσεις:*

Όμοια με άλλους οφθαλμικούς παράγοντες που εφαρμόζονται τοπικά, το Xalacom απορροφάται συστηματικά. Λόγω του βήτα-αδρενεργικού συστατικού, της τιμολόλης, μπορεί να παρατηρηθεί το ίδιο είδος καρδιαγγειακών, πνευμονικών και άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με συστηματικά χορηγούμενους βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι μειωμένη σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση. Για ελάττωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. 4.2.

*Καρδιακές διαταραχές:*

Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστές πρέπει να αξιολογείται αυστηρά σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους (π.χ. στεφανιαία νόσο, στηθάγχη Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) και υπόταση και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με άλλες δραστικές ουσίες. Οι ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης αυτών των ασθενειών και για σημεία ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λόγω της αρνητικής επίδρασης στο χρόνο αγωγής, οι βήτα-αποκλειστές θα πρέπει να χορηγούνται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

Μετά από τη χορήγηση τιμολόλης, έχουν αναφερθεί καρδιακές αντιδράσεις και, σπάνια, θάνατος σχετιζόμενος με καρδιακή ανεπάρκεια.

*Αγγειακές διαταραχές:*

Οι αθενείς με σοβαρή περιφερική κυκλοφορική διαταραχή/διαταραχές (δηλ. σοβαρή μορφή ασθένειας Raynaud ή σύνδρομο Raynaud) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

*Αναπνευστικές διαταραχές:*

Αναπνευστικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν θάνατο που οφείλεται σε βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ορισμένων οφθαλμικών βήτα-αποκλειστών. Το Xalacom πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια/μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνο εφόσον το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

*Υπογλυκαιμία/διαβήτης:*

Οι βήτα-αποκλειστές θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που μπορούν να υποστούν αυτόματη υπογλυκαιμία ή σε ασθενείς με αρρύθμιστο διαβήτη, δεδομένου ότι οι βήτα-αποκλειστές μπορούν να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας.

Οι βήτα-αποκλειστές μπορούν επίσης να καλύψουν τα σημεία υπερθυρεοειδισμού.

*Ασθένειες του κερατοειδούς:*

Οι οφθαλμικοί βήτα-αποκλειστές ενδέχεται να προκαλέσουν ξηρότητα οφθαλμών. Οι ασθενείς με ασθένειες του κερατοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

*Άλλοι βήτα-αποκλειστές:*

Όταν η τιμολόλη χορηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν συστηματικά ένα βήτα-αποκλειστή, ενδέχεται να ενισχυθούν η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του αποκλεισμού των βήτα-υποδοχέων από συστηματική χορήγηση. Η ανταπόκριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να παρατηρηθεί στενά. Η χρήση δύο τοπικών βήτα-αδρενεργικών αποκλειστών δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

*Αναφυλακτικές αντιδράσεις:*

Όσο λαμβάνουν βήτα-αποκλειστές, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα μπορεί να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίδραση σε επαναλαμβανόμενη πρόκληση από αυτού του είδους τα αλλεργιογόνα και να μην ανταποκρίνονται στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση τέτοιου είδους αναφυλακτικών αντιδράσεων.

*Αποκόλληση του χοριοειδούς:*

Με τη χορήγηση υδατικής κατασταλτικής θεραπείας (π.χ. τιμολόλη, ακεταζολαμίδη), μετά από διηθητικές επεμβάσεις, έχει αναφερθεί αποκόλληση του χοριοειδούς,

*Χειρουργική αναισθησία:*

Παρακευάσματα οφθαλμολογικών βήτα-αποκλειστών ενδέχεται να αναστείλουν τις επιδράσεις συστηματικά χορηγούμενων βήτα-αγωνιστών π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερωθεί σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει τιμολόλη.

*Ταυτόχρονη θεραπεία:*

Η τιμολόλη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, βλ. 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Η χρήση δύο τοπικών βήτα-αποκλειστών ή δύο τοπικών προσταγλανδινών δεν συνιστάται.

## *Οφθαλμικές επιδράσεις:*

H λατανοπρόστη μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα του οφθαλμού αυξάνοντας την ποσότητα της καφέ χρωστικής στην ίριδα. Όμοια με την εμπειρία με οφθαλμικές σταγόνες λατανοπρόστης, παρατηρήθηκε αυξημένη χρώση της ίριδας στο 16-20% όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Xalacom για διάστημα μέχρι ενός έτους (με βάση φωτογραφίες). Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτών χρωμάτων, δηλ. πράσινο-καφέ, κίτρινο-καφέ ή μπλε/γκρι-καφέ και οφείλεται σε αυξημένη περιεκτικότητα μελανίνης στα στρωματικά μελανοκύτταρα της ίριδας. Χαρακτηριστικά, η καφέ χρωστική γύρω από την κόρη εξαπλώνεται κυκλοτερώς προς το άκρο στους προσβεβλημένους οφθαλμούς ωστόσο ολόκληρη η ίρις ή τμήματα αυτής μπορούν να προσλάβουν πιο καφετί χρώμα. Σε ασθενείς με ομοιογενώς μπλε, γκρι, πράσινα ή καφέ οφθαλμούς, η αλλαγή αυτή σπάνια παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των δύο ετών θεραπείας σε κλινικές μελέτες με λατανοπρόστη.

Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας εξελίσσεται με αργό ρυθμό και μπορεί να μην είναι εμφανής για διάστημα πολλών μηνών ή ετών και δεν έχει συσχετισθεί με κανένα σύμπτωμα ή παθολογικές μεταβολές.

Καμία περαιτέρω αύξηση στην καφέ χρώση της ίριδας δεν έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας, ωστόσο η αλλαγή χρώματος που προκύπτει μπορεί να είναι μόνιμη.

Ούτε οι σπίλοι ούτε οι φακίδες της ίριδας έχουν επηρεαστεί από τη θεραπεία.

Συσσώρευση χρωστικής στο δοκιδωτό δίκτυο (trabecular meshwork) ή σε άλλο σημείο στον πρόσθιο θάλαμο δεν έχει παρατηρηθεί, ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται τακτικά και, ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί σε περίπτωση που προκύψει αυξημένη χρώση της ίριδας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να λάβουν γνώση για το ενδεχόμενο αλλαγής στο χρώμα των οφθαλμών τους. Η μονόπλευρη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ετεροχρωμία.

Υπάρχει μόνον ελάχιστη ή καθόλου εμπειρία με τη λατανοπρόστη σε φλεγμονώδες, νεοαγγειακό ή χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε χρωστικό γλαύκωμα. H λατανοπρόστη εμφανίζει μικρή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, συνιστάται η χρήση του Χalacom να γίνεται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές μέχρις ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

Η λατανοπρόστη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας και θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις ενεργής κερατίτιδας από ιό του απλού έρπητα και σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ερπητικής κερατίτιδας που σχετίζεται ειδικότερα με ανάλογα προσταγλανδίνης.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας, που συμπεριλαμβάνει κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λατανοπρόστη. Οι αναφορές αυτές παρατηρήθηκαν κυρίως σε αφακικούς ασθενείς, σε ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπισθίου περιφακίου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για οίδημα της ωχράς κηλίδας. Το Xalacom θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

### *Χρήση φακών επαφής*

Το Xalacom περιέχει χλωριούχο βενζαλκώνιο, το οποίο χρησιμοποιείται συχνά ως συντηρητικό σε οφθαλμολογικά προϊόντα. Έχει αναφερθεί ότι το χλωριούχο βενζαλκώνιο προκαλεί στικτή κερατοειδοπάθεια και/ή τοξική, ελκωτική κερατοειδοπάθεια, είναι πιθανόν να προκαλέσει ερεθισμό στον οφθαλμό και είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν γίνεται συχνή ή παρατεταμένη χρήση του Xalacom σε ασθενείς με ξηροφθαλμία, ή σε καταστάσεις όπου υπάρχει διαταραχή του κερατοειδούς. Το χλωριούχο βενζαλκώνιο μπορεί να απορροφηθεί από τους φακούς επαφής, έτσι αυτοί πρέπει να αφαιρούνται πριν από την εφαρμογή του Xalacom αλλά μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά την πάροδο 15 λεπτών (βλ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης).

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

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το Xalacom.

Υπήρξαν αναφορές παράδοξων αυξήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από την ταυτόχρονη οφθαλμική χορήγηση δύο αναλόγων προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η χρήση δύο ή περισσοτέρων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδίνης, ή παραγώγων προσταγλανδίνης δε συνιστάται.

Υπάρχει ενδεχόμενο για προσθετική δράση που προκαλεί υπόταση και/ή έντονη βραδυκαρδία όταν οφθαλμικό διάλυμα βήτα-αποκλειστών χορηγείται ταυτόχρονα με από του στόματος αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένης της αμιοδαρόνης), γλυκοσίδια δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικούς παράγοντες, γουανεθιδίνη.

Έχει αναφερθεί ενισχυμένος συστημικός βήτα-αποκλεισμός (π.χ. μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με CYP2D6 αναστολείς (π.χ. γουανιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) και τιμολόλη.

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του συστηματικού βήτα-αποκλεισμού μπορεί να αυξηθούν όταν το Xalacom χορηγείται σε ασθενείς, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν έναν βήτα-αδρενεργικό αποκλειστή από το στόμα και η τοπική χρήση δύο ή περισσοτέρων βήτα-αδρενεργικών αποκλειστών δε συνιστάται.

Μυδρίαση έχει περιστασιακά αναφερθεί, ως αποτέλεσμα ταυτόχρονης χρήσης οφθαλμολογικών βήτα-αποκλειστών και αδρεναλίνης (επινεφρίνης).

Η υπερτασική αντίδραση στην απότομη διακοπή της χορήγησης κλονιδίνης μπορεί να ενισχυθεί με τη λήψη βήτα-αποκλειστών.

Οι β-αποκλειστές μπορούν να αυξήσουν την υπογλυκαιμική δράση των αντιδιαβητικών παραγόντων. Οι β-αποκλειστές μπορούν vα καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Γονιμότητα**

Σε μελέτες σε ζώα δεν έχει βρεθεί ούτε η Λατανοπρόστη ούτε η τιμολόλη να παρουσιάζουν επιδράσεις στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα.

**Κύηση**

*Λατανοπρόστη:*

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα από τη χρήση λατανοπρόστης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

*Τιμολόλη:*

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα από τη χρήση τιμολόλης σε έγκυες γυναίκες. Η τιμολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν κρίνεται σαφώς απαραίτητο. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. 4.2.

Επιδημιολογικές μελέτες δεν έδειξαν επιδράσεις δυσμορφίας, ωστόσο παρουσιάζουν έναν κίνδυνο καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης όταν βήτα-αποκλειστές χορηγούνται από στόματος. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημεία και συμπτώματα βήτα-αποκλεισμού (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) σε νεογνά όταν έχουν χορηγηθεί βήτα-αποκλειστές πριν από τον τοκετό. Εφόσον το Xalacom χορηγηθεί πριν από τον τοκετό, το νεογνό θα πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή τις πρώτες ημέρες της ζωής του.

Επομένως το Xalacom δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. (Βλ. 5.3).

**Γαλουχία**

Οι βήτα-αποκλειστές απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, για θεραπευτικές δόσεις οφθαλμικών σταγόνων τιμολόλης, δεν είναι πιθανό να ανευρεθεί σε μητρικό γάλα ποσότητα επαρκής ώστε να προκαλέσει κλινικά συμπτώματα βήτα-αποκλεισμού στο βρέφος. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. 4.2.

H λατανοπρόστη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Επομένως το Χalacom δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

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

Η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να προκαλέσει παροδικά θάμβος της οράσεως.

Έως ότου αυτό αποδράμει, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όσον αφορά στη λατανοπρόστη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην πλειονότητά τους σχετίζονται με το οφθαλμικό σύστημα. Σε δεδομένα από τη φάση επέκτασης των πιλοτικών μελετών του Xalacom, το 16%-20% των ασθενών ανέπτυξαν αυξημένη χρώση της ίριδας, η οποία μπορεί να είναι μόνιμη. Σε μία ανοιχτή μελέτη ασφάλειας διάρκειας 5 ετών, το 33% των ασθενών ανέπτυξαν χρώση της ίριδας (βλ. 4.4). Άλλες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά παροδικές και συμβαίνουν κατά τη χορήγηση της δόσης. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της τιμολόλης είναι συστηματικής φύσης, και περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρογχόσπασμο και αλλεργικές αντιδράσεις.

Όπως άλλα τοπικά εφαρμοζόμενα οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τιμολόλη απορροφάται από τη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με τους συστηματικούς βήτα αποκλειστές. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι μειωμένη σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται για την κατηγορία των οφθαλμικών βήτα-αποκλειστών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με Xalacom παρατίθενται παρακάτω.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης, ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100, < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000, < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000).

Διαταραχές του Νευρικού συστήματος:

Ασυνήθης: Κεφαλαλγία.

Οφθαλμικές Διαταραχές:

Πολύ συχνές: Αυξημένη χρώση ίριδος

Συχνές: Οφθαλμικός ερεθισμός (που περιλαμβάνει αίσθημα νυγμού, αίσθημα καύσου και κνησμό), οφθαλμικός πόνος.

Όχι συχνές: Υπεραιμία του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, θάμβος όρασης, αυξημένη δακρύρροια, βλεφαρίτιδα, διαταραχές του κερατοειδούς.

Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού:

Όχι συχνές: Δερματικό εξάνθημα, κνησμός.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση των επιμέρους συστατικών του Xalacom, είτε σε αυθόρμητες αναφορές, σε κλινικές μελέτες ή στη διαθέσιμη βιβλιογραφία.

Όσον αφορά τη λατανοπρόστη αυτές είναι:

Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις:

Ερπητική Κερατίτιδα.

Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος:

Ζάλη.

Οφθαλμικές Διαταραχές:

Αλλαγές στις βλεφαρίδες και τις λεπτές τρίχες (αυξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού), διάστικτες επιθηλιακές διαβρώσεις, περικογχικό οίδημα, ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας (σε αφακικούς, ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για οίδημα της ωχράς κηλίδας), ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, οίδημα του κερατοειδούς και διαβρώσεις, βλεφαρίδες σε λανθασμένη κατεύθυνση που μερικές φορές προκαλούν οφθαλμικό ερεθισμό, κύστη της ίριδος, φωτοφοβία, περικογχικές και βλεφαρικές μεταβολές που οδηγούν σε εμβάθυνση των βλεφαρικών αυλακώσεων.

Καρδιακές Διαταραχές:

Επιδείνωση στηθάγχης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο, αίσθημα παλμών.

Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου:

Βρογχικό άσθμα, επιδείνωση βρογχικού άσθματος, δύσπνοια.

Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού:

Σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων.

Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού:

Αρθραλγία, μυϊκός πόνος.

Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης:

Θωρακικό άλγος.

Όσον αφορά την τιμολόλη αυτές είναι:

Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος:

Συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν αγγειοοίδημα, κνίδωση, τοπικό και γενικευμένο εξάνθημα, κνησμό, αναφυλακτική αντίδραση.

Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης:

Υπογλυκαιμία.

Ψυχιατρικές Διαταραχές:

Αϋπνία, κατάθλιψη, εφιάλτες, απώλεια μνήμης.

Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος:

Συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλική ισχαιμία, αύξηση στα σημεία και συμπτώματα μυασθένειας Gravis, ζάλη, παραισθησία και κεφαλαλγία.

Οφθαλμικές Διαταραχές:

Σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού (π.χ. αίσθημα καύσου, αίσθημα νυγμού, κνησμός, διάρρηξη, ερυθρότητα), βλεφαρίτιδα, κερατίτιδα, θαμπή όραση και αποκόλληση του χοριοειδούς μετά από διηθητική επέμβαση (βλ. 4.4 Eιδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση), μειωμένη ευαισθησία του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, διάβρωση του κερατοειδούς, πτώση βλεφάρου, διπλωπία.

Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου:

Εμβοές.

Καρδιακές Διαταραχές:

Βραδυκαρδία, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών, οίδημα, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια.

Αγγειακές Διαταραχές:

Υπόταση, φαινόμενο Raynaud, κρύα χέρια και πόδια.

Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου:

Βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο που προκαλεί βρογχόσπασμο), δύσπνοια, βήχας.

Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος:

Δυσγευσία, αυτία, δυσπεψία, διάρροια, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, έμετος.

Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού:

Αλωπεκία, εξάνθημα παρόμοιο με αυτό της ψωρίασης ή επιδείνωση της ψωρίασης, δερματικό εξάνθημα.

Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού:

Μυαλγία.

Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού:

Σεξουαλική δυσλειτουργία, μειωμένη γενετήσια ορμή.

Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης:

Εξασθένιση/κόπωση.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στον άνθρωπο όσον αφορά την υπερδοσολογία με Xalacom.

Τα συμπτώματα της συστηματικής υπερδοσολογίας με τιμολόλη είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και καρδιακή ανακοπή. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η τιμολόλη δεν διηθείται εύκολα.

Εκτός από τον οφθαλμικό ερεθισμό και την υπεραιμία του επιπεφυκότα καμία άλλη οφθαλμική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί από υπερδοσολογία με λατανοπρόστη.

Σε περίπτωση που η λατανοπρόστη ληφθεί τυχαία από το στόμα οι εξής πληροφορίες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες:

Θεραπεία: Πλύση στομάχου αν χρειαστεί. Συμπτωματική θεραπεία. Η λατανοπρόστη μεταβολίζεται εκτενώς κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης μέσω του ήπατος. Η ενδοφλέβια έγχυση 3 μικρογραμμαρίων/κιλό σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο η δόση των 5,5-10 μικρογραμμαρίων/κιλό προκάλεσε ναυτία, κοιλιακό πόνο, ζάλη, κόπωση, εξάψεις και εφίδρωση. Τα φαινόμενα αυτά ήταν ήπιας μέχρι μέτριας έντασης και εξαφανίστηκαν χωρίς θεραπεία, εντός 4 ωρών μετά τη διακοπή της έγχυσης.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα:

Οφθαλμολογικά - β-αναστολείς – συνδυασμοί τιμολόλης.

Κωδικός ATC: S01 ΕD51

*Μηχανισμός δράσης*

Το Xalacom αποτελείται από δύο συστατικά: λατανοπρόστη και μηλεϊνική τιμολόλη. Τα δύο συστατικά αυτά μειώνουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και η συνδυασμένη επίδραση προκαλεί επιπρόσθετη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε σύγκριση με οποιοδήποτε από τα συστατικά όταν χορηγείται μόνο του.

Η λατανοπρόστη, ανάλογο της προσταγλανδίνης F2α, είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoid FP που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού. Ο κυριότερος μηχανισμός της δράσης της είναι η αυξημένη ραγοειδοσκληρική εκροή. Επιπλέον, κάποια αύξηση στην ευκολία της εκροής (μείωση στην αντίσταση της εκροής) έχει αναφερθεί στον άνθρωπο. Η λατανοπρόστη δεν εμφανίζει σημαντικό αποτέλεσμα στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού, στον φραγμό αίματος υδατοειδούς ή στην ενδοφθάλμια αιματική κυκλοφορία. Η χρόνια θεραπεία με λατανοπρόστη σε οφθαλμούς πιθήκων που είχαν υποστεί εξωπεριφακική αφαίρεση του φακού δεν επηρέασε τα αμφιβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία, όπως διαπιστώθηκε από αγγειογραφία με φλουορεσκεΐνη. Η λατανοπρόστη δεν προκάλεσε διαρροή φλουορεσκεΐνης στο οπίσθιο ημιμόριο σε ψευδοφακικούς ανθρώπινους οφθαλμούς στη διάρκεια βραχυχρόνιας θεραπείας.

Η τιμολόλη είναι βήτα-1 και βήτα-2 (μη-εκλεκτικός) αποκλειστής αδρενεργικών υποδοχέων που δεν έχει σημαντική ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, άμεση κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο ή σταθεροποιητική δράση στη μεμβράνη. Η τιμολόλη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση μειώνοντας τον σχηματισμό υδατοειδούς στο κροσσωτό επιθήλιο.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει διαπιστωθεί σαφώς, ωστόσο η αναστολή του αυξημένου ρυθμού σύνθεσης κυκλικής ΑΜΡ που προκαλείται από ενδογενή βήτα-αδρενεργική διέγερση θεωρείται πιθανή. Η τιμολόλη δεν έχει βρεθεί να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαπερατότητα του φραγμού αίματος - υδατοειδούς σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε κουνέλια, η τιμολόλη δεν είχε επίδραση στην τοπική οφθαλμική ροή του αίματος μετά από χρόνια θεραπεία.

**Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις**

*Κλινικές επιδράσεις*

Σε μελέτες προσδιορισμού της πλέον κατάλληλης δοσολογίας, το Xalacom προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στη μέση ημερήσια ΕΟΠ σε σύγκριση με τη λατανοπρόστη και την τιμολόλη που χορηγήθηκαν μια φορά την ημέρα σαν μονοθεραπεία. Σε δύο καλά ελεγχόμενες, διπλά τυφλές διάρκειας έξι μηνών κλινικές μελέτες, η επίδραση του Xalacom στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της λατανοπρόστης και της τιμολόλης όταν χορηγήθηκαν σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΕΟΠ τουλάχιστον 25 mm Hg ή υψηλότερη. Μετά από θεραπεία 2-4 εβδομάδων με τιμολόλη (μέση μείωση στην ΕΟΠ από την εισαγωγή στη μελέτη κατά 5 mm Hg), επιπρόσθετες μειώσεις κατά 3,1, 2,0 και 0,6 mm Hg παρατηρήθηκαν στη μέση ημερήσια ΕΟΠ μετά από 6 μήνες θεραπείας με το Xalacom, τη λατανοπρόστη και την τιμολόλη (δύο φορές ημερησίως), αντίστοιχα. Η επίδραση του Xalacom στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης διατηρήθηκε για διάστημα 6 μηνών στις μελέτες που συνεχίστηκαν με ανοιχτή χορήγηση του φαρμάκου.

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χορήγηση της δόσης το βράδυ πιθανόν να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, συγκριτικά με την πρωινή χορήγηση της δόσης . Ωστόσο, όταν εξετάζεται ενδεχόμενη σύσταση για χορήγηση της δόσης είτε το πρωί είτε το βράδυ, θα πρέπει να δίνεται επαρκής προσοχή στον τρόπο ζωής του ασθενούς και την πιθανή του συμμόρφωση.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι στην περίπτωση μη επαρκούς αποτελεσματικότητας του σταθερού συνδυασμού, αποτελέσματα μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση μη σταθερού συνδυασμού τιμολόλης δύο φορές ημερησίως και λατανοπρόστης μια φορά ημερησίως, μπορεί να είναι ωστόσο αποτελεσματική.

Η έναρξη της δράσης του Xalacom είναι εντός μιας ώρας και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός έξι μέχρι οκτώ ωρών. Ικανοποιητική μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης έχει αποδειχθεί μέχρι και 24 ώρες μετά τη χορήγηση μετά από πολλαπλή θεραπεία.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Λατανοπρόστη

Η λατανοπρόστη είναι προφάρμακο ισοπροπυλικού εστέρα το οποίο είναι αδρανές ως έχει, αλλά μετά από υδρόλυση σε οξύ της λατανοπρόστης καθίσταται βιολογικά δραστικό. Το προφάρμακο εμφανίζει καλή απορρόφηση μέσω του κερατοειδούς χιτώνα και ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό υδρολύεται κατά τη διάρκεια της διέλευσής του μέσω του κερατοειδούς χιτώνα. Κλινικές μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο υδατοειδές υγρό, περίπου 15-30 ng/ml επιτυγχάνεται σε διάστημα περίπου δύο ωρών μετά την τοπική χορήγηση αποκλειστικά της λατανοπρόστης Μετά την τοπική της εφαρμογή σε πιθήκους, η λατανοπρόστη κατανέμεται κυρίως στο πρόσθιο τμήμα, στον επιπεφυκότα και στα βλέφαρα.

Το οξύ της λατανοπρόστης εμφανίζει κάθαρση από το πλάσμα της τάξης των 0,40 l/h/kg και μικρό όγκο κατανομής, 0,16 l/kg, με αποτέλεσμα βραχύ χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, 17 λεπτών. Μετά την τοπική οφθαλμική χορήγηση, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του οξέος της λατανοπρόστης είναι 45%. Το οξύ της λατανοπρόστης εμφανίζει δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 87%.

Δεν πραγματοποιείται σχεδόν καθόλου μεταβολισμός του οξέος της λατανοπρόστης στον οφθαλμό. Ο κυριότερος μεταβολισμός λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Οι κυριότεροι μεταβολίτες, οι μεταβολίτες 1,2-dinor και 1,2,3,4-tetranor ασκούν ελάχιστη ή καθόλου βιολογική δράση σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

#### Τιμολόλη

Η μέγιστη συγκέντρωση της τιμολόλης στο υδατοειδές υγρό επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά την τοπική εφαρμογή των οφθαλμικών σταγόνων. Μέρος της δόσης απορροφάται συστηματικά και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 1 ng/ml επιτυγχάνεται 10-20 λεπτά μετά την τοπική εφαρμογή μιας οφθαλμικής σταγόνας στον κάθε οφθαλμό μία φορά ημερησίως (300 μικρογραμμάρια ημερησίως). Η ημιπερίοδος ζωής της τιμολόλης στο πλάσμα είναι περίπου 6 ώρες. Η τιμολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα μαζί με κάποια ποσότητα αμετάβλητης τιμολόλης.

###### Xalacom

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λατανοπρόστης και της τιμολόλης, αν και παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του οξέος της λατανοπρόστης στο υδατοειδές υγρό 1-4 ώρες μετά τη χορήγηση του Xalacom σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η οφθαλμική καθώς και η συστηματική εικόνα ασφάλειας των ξεχωριστών συστατικών έχει βεβαιωθεί επαρκώς. Επιπλέον, καμία δυσμενής οφθαλμική ή συστηματική επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε κουνέλια που υποβλήθηκαν σε τοπική θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό ή με ταυτόχρονη χορήγηση οφθαλμικών διαλυμάτων λατανοπρόστης και τιμολόλης. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης με το καθ΄ ένα από τα συστατικά δεν έδειξαν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο. Η λατανοπρόστη δεν επηρέασε την ίαση της πληγής στον κερατοειδή του οφθαλμού του κουνελιού, ενώ η τιμολόλη ανέστειλε τη διαδικασία στον οφθαλμό του κουνελιού και του πιθήκου όταν χορηγήθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα από μία φορά ημερησίως.

Για τη λατανοπρόστη, καμία επίδραση στη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού αρουραίου και κανένα δυνητικό τερατογένεσης σε αρουραίους και σε κουνέλια δεν έχουν αποδειχθεί. Δεν παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων μέχρι και 250 μικρογραμμαρίων/κιλό σωματικού βάρους ημερησίως. Ωστόσο, η λατανοπρόστη προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα, που χαρακτηρίσθηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καθυστερημένης απορρόφησης και αποβολής καθώς και από μειωμένο εμβρυακό βάρος, σε κουνέλια, με ενδοφλέβιες δόσεις 5 μικρογραμμαρίων/κιλό σωματικού βάρους ημερησίως (περίπου το 100πλάσιο της κλινικής δόσης) και άνω. Η τιμολόλη δεν έδειξε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ούτε δυνητικό τερατογόνου δράσης σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο χλωριούχο

Βενζαλκώνιο χλωριούχο

Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό

Δινάτριο φωσφορικό άνυδρο

Διάλυμα υδροχλωρικού οξέος (για ρύθμιση σε pH 6,0)

Διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για ρύθμιση σε pH 6,0)

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι προκαλείται καθίζηση όταν οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν θειομερσάλη αναμιχθούν με το Xalatan. Σε περίπτωση που τέτοιου είδους φάρμακα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το Xalacom, οι οφθαλμικές σταγόνες θα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα του περιέκτη: 4 εβδομάδες

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Ανοιχτό φιαλίδιο: Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Να φυλάσσεται το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο (5 ml) από LDPE και σταγονόμετρο, βιδωτό πώμα από HDPE, επίπωμα ασφαλείας από LDPE.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,5 ml διάλυμα για οφθαλμικές σταγόνες.

Μεγέθη συσκευασίας: 1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

6 x 2,5 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

* 1. **Ιδαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το επίπωμα ασφαλείας πρέπει να αφαιρείται πριν από τη χρήση.

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Hellas A.E.

Λ. Μεσογείων 243,

Ν. Ψυχικό, 154 51 Αθήνα

Τηλ: +30 210 67 85 800

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

28614/23.04.2012

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

20.08.2001/23.04.2012

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**