

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZALDIAR 37.5 mg/325 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 37.5 mg υδροχλωρική τραμαδόλη και 325 mg παρακεταμόλη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Ωχροκίτρινο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία ZALDIAR ενδείκνυνται για τη συμπτωματική θεραπεία μέτριου έως έντονου πόνου.

Η χρήση του ZALDIAR πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς στους οποίους εκτιμάται ότι για την αντιμετώπιση του μέτριου έως έντονου πόνου, απαιτείται συνδυασμός τραμαδόλης και παρακεταμόλης (βλέπε επίσης Παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ (12 ετών και άνω)

Η χρήση του ZALDIAR πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς στους οποίους εκτιμάται ότι για την αντιμετώπιση του μέτριου έως έντονου πόνου, απαιτείται συνδυασμός τραμαδόλης και παρακεταμόλης.

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και την απάντηση του ασθενή.

Συνιστάται μία αρχική δόση 2 δισκίων ZALDIAR. Επιπλέον δόσεις μπορεί να λαμβάνονται ανάλογα με τις ανάγκες, όχι όμως περισσότερα από 8 δισκία (ισοδύναμα με 300 mg τραμαδόλης και 2600 mg παρακεταμόλης) την ημέρα.

Το διάστημα μεταξύ των δόσεων δεν πρέπει να είναι μικρότερο των έξι ωρών.

Το ZALDIAR δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται για μεγαλύτερο διάστημα από το απολύτως αναγκαίο (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Εάν απαιτείται επαναλαμβανόμενη ή μακρόχρονη θεραπεία με ZALDIAR ως αποτέλεσμα της φύσης και της βαρύτητας της νόσου, τότε πρέπει να γίνεται προσεκτικός, τακτικός έλεγχος (με διακοπή της θεραπείας, όπου είναι δυνατόν), ώστε να εκτιμηθεί εάν είναι αναγκαία η συνέχιση της θεραπείας.

Παιδιά

Δεν έχει επιβεβαιωθεί η αποτελεσματική και ασφαλής χρήση του ZALDIAR σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Επομένως δεν συνιστάται η θεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι συνηθισμένες δοσολογίες παρόλο που πρέπει να σημειωθεί ότι σε εθελοντές ηλικίας άνω των 75 ετών, ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της τραμαδόλης αυξήθηκε κατά 17% μετά τη χορήγηση από το στόμα. Σε ασθενείς άνω των 75 ετών, συνιστάται όπως το ελάχιστο διάστημα μεταξύ των δόσεων να μην είναι μικρότερο από 6 ώρες, λόγω της παρουσίας της τραμαδόλης.

Νεφρική ανεπάρκεια

Λόγω της παρουσίας της τραμαδόλης, η χρήση του ZALDIAR δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min). Σε περιπτώσεις μέτριας νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 10 και 30 ml/min), η δόση πρέπει να αυξάνεται ανά 12ωρο. Καθώς η τραμαδόλη απομακρύνεται μόνο πολύ αργά με την αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση, συνήθως δεν απαιτείται η μετά την αιμοκάθαρση χορήγηση ώστε να διατηρηθεί η αναλγησία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το ZALDIAR δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε Παράγραφο 4.3). Σε περιπτώσεις μέτριας βαρύτητας πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ενδεχόμενο παράτασης των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων (βλέπε Παράγραφο 4.4).

Τρόπος Χορήγησης

Από στόματος χρήση

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με ικανοποιητική ποσότητα υγρού. Δεν πρέπει να τεμαχίζονται ή να μασώνται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην τραμαδόλη, παρακεταμόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε 6.1 Κατάλογος εκδόχων) του φαρμακευτικού προϊόντος,
- οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, υπνωτικά φάρμακα, κεντρικώς-δρώντα αναλγητικά, οπιοειδή ή ψυχοτρόπα φάρμακα,
- το ZALDIAR δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ή εντός δύο εβδομάδων από τη διακοπή τους (βλέπε 4.5 Αλληλεπίδρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης),

- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία,
- επιληψία μη ελεγχόμενη με θεραπεία (βλέπε 4.4. Ειδικές Προειδοποιήσεις).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις:

- Σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω. Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 8 δισκίων του ZALDIAR. Προκειμένου να αποφευχθεί ακούσια υπερδοσολογία, οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται να μην υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση και να μην χρησιμοποιούν ταυτόχρονα κάποια άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη (συμπεριλαμβανομένων και των μη συνταγογραφούμενων) ή υδροχλωρική τραμαδόλη, χωρίς τη συμβουλή του γιατρού.
- Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min), δεν συνιστάται το ZALDIAR.
- Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία το ZALDIAR δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλέπε Παράγραφο 4.3). Οι κίνδυνοι υπερδοσολογίας από παρακεταμόλη είναι μεγαλύτεροι σε ασθενείς με μη κίρρωτική αλκοολική ηπατοπάθεια. Σε ηπιότερες περιπτώσεις πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ενδεχόμενο παράτασης των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων.
- Σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, το ZALDIAR δεν συνιστάται.
- Η τραμαδόλη δεν είναι κατάλληλη ως υποκατάστατο σε ασθενείς εξαρτημένους από οπιοειδή. Αν και είναι αγωνιστής οπιοειδών, η τραμαδόλη δεν μπορεί να καταστείλει τα συμπτώματα στέρησης της μορφίνης.
- Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραμαδόλη, επιρρεπείς σε επιληπτικούς σπασμούς ή που χρησιμοποιούν άλλα φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών σπασμών, ιδιαίτερα εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, κεντρικώς-δρώντα αναλγητικά ή τοπική αναισθησία. Οι υπό θεραπεία επιληπτικοί ασθενείς ή ασθενείς επιρρεπείς σε επιληπτικούς σπασμούς πρέπει να λαμβάνουν ZALDIAR μόνο σε απόλυτη ανάγκη. Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που ελάμβαναν τραμαδόλη στις συνιστώμενες δόσεις. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όταν οι δόσεις της τραμαδόλης υπερβαίνουν το ανώτερο συνιστώμενο δοσολογικό όριο.
- Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση αγωνιστών-ανταγωνιστών των οπιοειδών (ναλβουφίνη, βουπρενορφίνη, πενταζοκίνη) (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ZALDIAR πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς εξαρτημένους από οπιοειδή ή σε ασθενείς με κρανιακή κάκωση, σε ασθενείς επιρρεπείς σε σπασμούς, με διαταραχές των χοληφόρων οδών, σε κατάσταση καταπληξίας, με διαταραχές της συνείδησης άγνωστης αιτιολογίας, με προβλήματα που επηρεάζουν το κέντρο αναπνοής ή την αναπνευστική λειτουργία ή με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.

Σε ορισμένους ασθενείς η παρακεταμόλη σε αυξημένες δόσεις μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα.

Σε θεραπευτικές δόσεις, η τραμαδόλη είναι δυνατόν να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης. Σπάνια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξάρτησης και κατάχρησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα αντιδράσεων στέρησης όμοια με αυτά που εμφανίζονται κατά το σύνδρομο στέρησης οπιοειδών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε μία μελέτη αναφέρθηκε ότι η χρήση της τραμαδόλης κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας με ενφλουράνιο και υποξείδιο του αζώτου εντείνει την ενδοεγχειρητική ανάκληση της συνείδησης. Μέχρι να είναι διαθέσιμα περαιτέρω στοιχεία, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της τραμαδόλης στη διάρκεια ελαφρών επιπέδων αναισθησίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση με:

- Μη εκλεκτικούς αναστολείς MAO

Κίνδυνος σεροτονινεργικού συνδρόμου: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση ακόμα και κώμα.

- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-A

Επέκταση από μη εκλεκτικούς αναστολείς MAO

Κίνδυνος σεροτονινεργικού συνδρόμου: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση ακόμα και κώμα.

- Εκλεκτικούς αναστολείς MAO-B

Συμπτώματα κεντρικής διέγερσης εκλυτικά σεροτονινεργικού συνδρόμου: διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, σύγχυση ακόμα και κώμα.

Σε περίπτωση πρόσφατης θεραπείας με αναστολείς MAO, πρέπει να περάσουν δύο εβδομάδες πριν τη θεραπεία με τραμαδόλη.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση με:

- Οινόπνευμα

Το οινόπνευμα αυξάνει την ηρεμιστική δράση των οπιοειδών αναλγητικών.

Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να καταστήσει επικίνδυνη την οδήγηση οχημάτων και το χειρισμό μηχανημάτων.

Αποφύγετε τη λήψη οινοπνευματούχων ποτών και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα.

- Καρβαμαζεπίνη και άλλους επαγωγείς ενζύμων

Κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας και βραχύτερης διάρκειας λόγω μειωμένων συγκεντρώσεων τραμαδόλης στο πλάσμα.

- Αγωνιστές-ανταγωνιστές οπιοειδών (βουπρενορφίνη, ναλβουφίνη, πενταζοκίνη)

Μείωση της αναλγητικής δράσης με ανταγωνιστική/ανασταλτική δράση στους υποδοχείς, με κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου στέρησης.

Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να εξετάζεται:

- Σε μεμονωμένες περιπτώσεις υπήρχαν αναφορές Συνδρόμου Σεροτονίνης συνδεδεμένες χρονικά με τη θεραπευτική χρήση της τραμαδόλης σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι τριπτάνες. Τα σημεία του Συνδρόμου Σεροτονίνης μπορεί να

είναι για παράδειγμα, σύγχυση, διέγερση, πυρετός, εφίδρωση, αταξία, αύξηση αντανεκλαστικών, μυοκλωνία και διάρροια.

- Άλλα παράγωγα οπιοειδών (συμπεριλαμβανομένων των αντιβηχικών φαρμάκων και των θεραπειών υποκατάστασης), βενζοδιαζεπίνες και βαρβιτουρικά. Αύξημένος κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας.
- Άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως είναι άλλα παράγωγα οπιοειδών (συμπεριλαμβανομένων των αντιβηχικών φαρμάκων και των θεραπειών υποκατάστασης), βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες, άλλα αγχολυτικά, υπνωτικά, ηρεμιστικά αντικαταθλιπτικά, ηρεμιστικά αντισταμινικά, νευροληπτικά, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα, θαλιδομίδη και βακλοφαίνη. Τα φάρμακα αυτά είναι δυνατόν να προκαλέσουν αυξημένη καταστολή του ΚΝΣ. Η επίδραση στην εγρήγορση μπορεί να καταστήσει επικίνδυνη την οδήγηση οχημάτων και το χειρισμό μηχανημάτων.
- Όπως είναι ιατρικά ενδεδειγμένο, πρέπει να διενεργείται περιοδική εκτίμηση του χρόνου προθρομβίνης όταν το ZALDIAR χορηγείται ταυτόχρονα με ουσίες τύπου βαρφαρίνης επειδή υπάρχουν αναφορές αυξημένου INR.
- Άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη και ερυθρομυκίνη, ενδέχεται να αναστείλουν το μεταβολισμό της τραμαδόλης (N-απομεθυλίωση), πιθανώς και το μεταβολισμό του δραστικού O-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη. Η κλινική σημασία μιας τέτοιας αλληλεπίδρασης δεν έχει μελετηθεί.
- Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών σπασμών, όπως η βουπροπιόνη, τα αντικαταθλιπτικά που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τα νευροληπτικά. Η ταυτόχρονη χρήση της τραμαδόλης με αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σπασμών. Η ταχύτητα απορρόφησης της παρακεταμόλης μπορεί να αυξηθεί από την μετοκλοπραμίδη ή τη δομπεριδόνη και η απορρόφηση να μειωθεί από τη χολεστυραμίνη.
- Σε περιορισμένο αριθμό μελετών η προ- ή μετεγχειρητική χρήση του αντιεμετικού ανταγωνιστή της 5-HT₃ ονδανσετρόνης αύξησε την ανάγκη σε τραμαδόλη σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Επειδή το ZALDIAR είναι ένας σταθερός συνδυασμός δραστικών συστατικών συμπεριλαμβανομένης της τραμαδόλης, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη.

- Στοιχεία σχετικά με την παρακεταμόλη:

Επιδημιολογικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες έχουν δείξει ότι η χρήση της παρακεταμόλης στις συνιστώμενες δόσεις δεν έχει βλαπτικές ενέργειες.

- Στοιχεία σχετικά με την τραμαδόλη:

Η τραμαδόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διότι οι μαρτυρίες που υπάρχουν δεν είναι επαρκείς για να αξιολογηθεί η ασφάλεια της τραμαδόλης στις έγκυες γυναίκες. Η χορήγηση της τραμαδόλης πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού δεν επηρεάζει τη συσταλτικότητα της μήτρας. Στα νεογνά μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στον αναπνευστικό ρυθμό οι οποίες συνήθως δεν είναι κλινικά σχετικές. Μακρόχρονη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα στέρησης στο νεογνό μετά τον τοκετό, ως συνέπεια εθισμού.

Γαλουχία:

Επειδή το ZALDIAR είναι ένας σταθερός συνδυασμός δραστικών συστατικών συμπεριλαμβανομένης της τραμαδόλης, δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

- Στοιχεία σχετικά με την παρακεταμόλη:

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά όχι σε κλινικά σημαντική ποσότητα. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δημοσιευμένα στοιχεία, ο θηλασμός δεν αντενδείκνυται σε γυναίκες που χρησιμοποιούν απλά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μόνο παρακεταμόλη.

- Στοιχεία σχετικά με την τραμαδόλη:

Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται σε μικρές ποσότητες στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Το βρέφος μπορεί να προσλάβει περίπου 0.1% της δόσης που χορηγείται στη μητέρα. Η τραμαδόλη δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία ή ζάλη, που μπορούν να ενταθούν από το οινόπνευμα ή άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ. Εάν εμφανίσει τα συμπτώματα αυτά, ο ασθενής δεν θα πρέπει να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό πάνω του 10% των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν με συνδυασμό παρακεταμόλης/τραμαδόλης ήταν ναυτία, ζάλη και υπνηλία.

Διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος:

- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): υπέρταση, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αρρυθμία.

Διαταραχές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$): ζάλη, υπνηλία
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$): κεφαλαλγία, τρόμος
- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, παραισθησία, εμβοές ώτων
- Σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$): αταξία, σπασμοί.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$): σύγχυση, μεταβολές της διάθεσης (άγχος, νευρικότητα,

- ευφορία), διαταραχές του ύπνου
- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, εφιάλτες, αμνησία
- Σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$): εξάρτηση από το φάρμακο και κατάχρηση.

Μετά την κυκλοφορία

Πολύ σπάνιες ($< 1/10000$): κατάχρηση

Διαταραχές της όρασης:

- Σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$): θόλωση της όρασης.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:

- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): δύσπνοια.

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$): ναυτία
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$): έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, μετεωρισμός
- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): δυσφαγία, μέλαινα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών.

Διαταραχές του δέρματος και των εξαρτημάτων:

- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$): εφίδρωση, κνησμός
- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): δερματικές αντιδράσεις (π.χ. εξάνθημα, κνίδωση).

Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος:

- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): λευκωματουρία, διαταραχές της ούρησης (δυσουρία και επίσχεση ούρων).

Οργανισμός:

- Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$): ρίγη, εξάψεις, θωρακικός πόνος.

Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η εμφάνιση των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη χορήγηση της τραμαδόλης ή παρακεταμόλης:

Τραμαδόλη

- Ορθοστατική υπόταση, βραδυκαρδία, κατέρρευση (τραμαδόλη).
- Η μετά την κυκλοφορία παρακολούθηση της τραμαδόλης έχει αποκαλύψει σπάνιες μεταβολές της δράσης της βαρφαρίνης, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των χρόνων προθρομβίνης.
- Σπάνιες περιπτώσεις ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$): αλλεργικές αντιδράσεις με συμπτώματα από το αναπνευστικό (π.χ. δύσπνοια, βρογχόσπασμος, συριγμός, αγγειονευρωτικό

οίδημα) και αναφυλαξία.

- Σπάνιες περιπτώσεις ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$): μεταβολές στην όρεξη, κινητική αδυναμία και αναπνευστική καταστολή.
- Ψυχικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση της τραμαδόλης οι οποίες ποικίλλουν από άτομο σε άτομο, σε ένταση και φύση (ανάλογα με την προσωπικότητα και τη διάρκεια της αγωγής). Αυτές περιλαμβάνουν μεταβολές της διάθεσης (συνήθως ευφορία, περιστασιακά δυσφορία), μεταβολές της δραστηριότητας (συνήθως καταστολή, περιστασιακά αύξηση) και μεταβολές της ικανότητας αντίληψης και αίσθησης (π.χ. διαταραχές στη λήψη αποφάσεων και αντίληψης).
- Έχει αναφερθεί επιδείνωση του άσθματος αν και δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση.
- Μπορούν να εμφανισθούν συμπτώματα συνδρόμου στέρησης όμοια με εκείνα που εμφανίζονται μετά τη διακοπή οπιούχων όπως: διέγερση, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινησία, τρόμος και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Άλλα συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί πολύ σπάνια όταν διακόπηκε αιφνίδια η υδροχλωρική τραμαδόλη περιλαμβάνουν: επεισόδια πανικού, έντονο άγχος, ψευδαισθήσεις, παραισθησία, εμβοές ώτων και ασυνήθιστα συμπτώματα από το ΚΝΣ.

Παρακεταμόλη

- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της παρακεταμόλης είναι σπάνιες αλλά μπορεί να εμφανισθεί υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου του δερματικού εξανθήματος. Έχουν υπάρξει αναφορές δυσκρασίας του αίματος συμπεριλαμβανομένης της θρομβοκυτοπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας, αλλά αυτές δεν ήταν απαραίτητα αιτιολογικά σχετιζόμενες με την παρακεταμόλη.
- Έχουν υπάρξει αρκετές αναφορές που υποδηλώνουν ότι η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει υποπροθρομβιναιμία όταν χορηγείται με ουσίες τύπου βαρφαρίνης. Σε άλλες μελέτες, δεν άλλαξε ο χρόνος προθρομβίνης.

4.9 Υπερδοσολογία

Το ZALDIAR είναι ένας σταθερός συνδυασμός δραστικών συστατικών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας από την τραμαδόλη ή την παρακεταμόλη ή και από τα δύο αυτά δραστικά συστατικά.

Συμπτώματα υπερδοσολογίας από την τραμαδόλη:

Γενικά, σε δηλητηρίαση με τραμαδόλη, αναμένονται συμπτώματα όμοια με εκείνα από άλλα κεντρικώς δρώντα αναλγητικά (οπιοειδή). Συγκεκριμένα αυτά περιλαμβάνουν, μύση, έμετο, καρδιαγγειακή κατέρρηψη, διαταραχές της συνείδησης μέχρι και κόμα, σπασμοί και αναπνευστική καταστολή μέχρι και αναπνευστική ανακοπή.

Συμπτώματα υπερδοσολογίας από την παρακεταμόλη:

Η υπερδοσολογία έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε μικρά παιδιά. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας από την παρακεταμόλη τις πρώτες 24 ώρες είναι ωχρότητα, ναυτία, έμετος, ανορεξία και κοιλιακός πόνος. Βλάβη του ήπατος μπορεί να εμφανισθεί σε 12 με 48 ώρες μετά τη λήψη. Μπορεί να επισυμβούν ανωμαλίες στο μεταβολισμό της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση. Σε σοβαρή δηλητηρίαση, η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εξελιχθεί σε εγκεφαλοπάθεια, κόμα και θάνατο. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί να αναπτυχθεί ακόμα και απουσία σοβαρής ηπατικής βλάβης. Έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες και παγκρεατίτιδα.

Η ηπατική βλάβη είναι δυνατόν να προκληθεί σε ενήλικες που έλαβαν 7.5-10 g ή περισσότερα παρακεταμόλης. Πιστεύεται ότι μεγάλες ποσότητες ενός τοξικού μεταβολίτη (που συνήθως μετατρέπεται επαρκώς σε μη τοξικό από τη γλουταθειόνη όταν λαμβάνονται κανονικές δόσεις παρακεταμόλης), συνδέονται μη αναστρέψιμα με τον ηπατικό ιστό.

Επείγουσα αγωγή:

- Άμεση μεταφορά σε εξειδικευμένη μονάδα.
- Διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας και της κυκλοφορίας του αίματος.
- Πριν ξεκινήσει η αγωγή, πρέπει να λαμβάνεται δείγμα αίματος το συντομότερο δυνατό μετά την υπερδοσολογία, με σκοπό να υπολογισθεί η συγκέντρωση παρακεταμόλης και τραμαδόλης στο πλάσμα και για να διεξαχθούν ηπατικές δοκιμασίες.
- Πραγματοποιείτε τις ηπατικές δοκιμασίες στην αρχή (της υπερδοσολογίας) και επαναλάβετε κάθε 24 ώρες. Συνήθως παρατηρείται αύξηση στις τιμές των ηπατικών ενζύμων (ASAT, ALAT), που σταθεροποιείται μετά από μία ή δύο εβδομάδες.
- Κένωση του στομάχου προκαλώντας εμετό στον ασθενή (όταν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του) με ερεθισμό ή πλύση στομάχου.
- Πρέπει να εφαρμοσθούν υποστηρικτικά μέτρα όπως διατήρηση ανοικτών αεροφόρων οδών και διατήρηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Για την υποστροφή της αναπνευστικής καταστολής πρέπει να χρησιμοποιείται η ναλοξόνη. Οι σπασμοί μπορεί να ελεγχθούν με τη διαζεπάμη.
- Η τραμαδόλη ελάχιστα απομακρύνεται από τον ορό με αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση. Επομένως η θεραπεία της οξείας δηλητηρίασης με ZALDIAR μόνο με αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση δεν είναι κατάλληλη για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης.

Για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας από παρακεταμόλη είναι σημαντική η άμεση αγωγή. Παρά την έλλειψη αξιόλογων πρώιμων συμπτωμάτων, οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται επειγόντως στο νοσοκομείο για άμεση ιατρική φροντίδα και σε κάθε ενήλικα ή έφηβο που έλαβε 7.5 g ή περισσότερο παρακεταμόλης τις προηγούμενες 4 ώρες ή σε κάθε παιδί που έλαβε ≥ 150 mg/kg παρακεταμόλης τις προηγούμενες 4 ώρες πρέπει να γίνεται πλύση στομάχου. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο αίμα πρέπει να μετρώνται 4 ώρες μετά την υπερδοσολογία ώστε να είναι δυνατό να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατικής βλάβης (μέσω του νομογράμματος υπερδοσολογίας της παρακεταμόλης). Ίσως απαιτείται η χορήγηση από του στόματος μεθειονίνης ή N-ακετυλοκυστεΐνης (NAC) ενδοφλεβίως που μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά την υπερδοσολογία. Η ενδοφλέβια χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης (NAC) είναι περισσότερο ευεργετική όταν αρχίζει μέσα σε 8 ώρες από τη λήψη υπερβολικής δόσης. Ωστόσο, η NAC πρέπει να δίνεται ακόμα και αν ο χρόνος μέχρι την προσέλευση για περίθαλψη είναι μεγαλύτερος από 8 ώρες μετά την υπερδοσολογία και να συνεχίζεται για ένα πλήρες σχήμα θεραπείας. Η αγωγή με NAC πρέπει να αρχίσει αμέσως μόλις υπάρξει υποψία υπερδοσολογίας. Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

Άσχετα με την αναφερόμενη ποσότητα παρακεταμόλης που έχει ληφθεί, το αντίδοτο της παρακεταμόλης, η NAC, πρέπει να χορηγείται, εάν είναι δυνατόν, όσο πιο γρήγορα γίνεται από του στόματος ή ενδοφλέβια, μέσα σε 8 ώρες από την υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τραμαδόλη, συνδυασμοί

Κωδικός ATC: N02A X 52

ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Η τραμαδόλη είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό που δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η τραμαδόλη είναι ένας αμιγής μη εκλεκτικός αγωνιστής των μ , δ και κ υποδοχέων των οπιοειδών με μεγαλύτερη τάση σύνδεσης στους μ υποδοχείς. Άλλοι μηχανισμοί που συντελούν στην αναλγητική της δράση είναι η αναστολή της νευρωνικής επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και η ενίσχυση της απελευθέρωσης σεροτονίνης. Η τραμαδόλη έχει αντιβηχική δράση. Σε αντίθεση με τη μορφίνη, μια ευρεία κλίμακα αναλγητικών δόσεων της τραμαδόλης δεν έχει κατασταλτική δράση επί της αναπνοής. Όμοια, δεν τροποποιείται η γαστρεντερική κινητικότητα. Οι ενέργειες στο καρδιαγγειακό είναι γενικά ήπιες. Η ισχύς της τραμαδόλης θεωρείται ότι είναι το ένα-δέκατο με ένα-έκτο της ισχύος της μορφίνης.

Ο ακριβής μηχανισμός των αναλγητικών ιδιοτήτων της παρακεταμόλης είναι άγνωστος και πιθανώς περιλαμβάνει κεντρικές και περιφερικές επιδράσεις.

Το ZALDIAR κατατάσσεται ως αναλγητικό βαθμίδας II στην κλίμακα πόνου του Π.Ο.Υ. και πρέπει να χρησιμοποιείται ανάλογα από το γιατρό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τραμαδόλη χορηγείται στη ρακεμική μορφή και οι [-] και [+] μορφές της τραμαδόλης και του μεταβολίτη της M1, ανιχνεύονται στο αίμα. Παρόλο που η τραμαδόλη απορροφάται γρήγορα μετά τη χορήγηση, η απορρόφησή της είναι βραδύτερη (και ο χρόνος ημιζωής της μεγαλύτερος) από εκείνη της παρακεταμόλης.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα ενός δισκίου τραμαδόλης/παρακεταμόλης (37.5 mg/325 mg), οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 64.3/55.5 ng/ml [(+)-τραμαδόλη/(-)-τραμαδόλη] και 4.2 μ g/ml (παρακεταμόλη) επιτυγχάνονται μετά από 1.8 ώρες [(+)-τραμαδόλη/(-)-τραμαδόλη] και 0.9 ώρες (παρακεταμόλη) αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης είναι 5.1/4.7 ώρες [(+)-τραμαδόλη/(-)-τραμαδόλη] και 2.5 ώρες (παρακεταμόλη).

Κατά τη διάρκεια φαρμακοκινητικών μελετών σε υγιείς εθελοντές μετά τη χορήγηση εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων ZALDIAR, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μεταβολή στις κινητικές παραμέτρους κάθε δραστικού συστατικού σε σύγκριση με τις παραμέτρους των δραστικών συστατικών όταν χρησιμοποιούνται μόνα τους.

Απορρόφηση:

Η ρακεμική τραμαδόλη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως μετά τη χορήγηση από το στόμα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης 100 mg είναι περίπου 75%. Μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται και φτάνει περίπου το 90%.

Μετά τη χορήγηση του ZALDIAR, η από του στόματος απορρόφηση της παρακεταμόλης είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης και κυρίως λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο. Μέγιστες συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε μία ώρα και δεν μεταβάλλονται με τη ταυτόχρονη χορήγηση της τραμαδόλης.

Η από του στόματος χορήγηση του ZALDIAR με τροφή δεν έχει σημαντική επίδραση στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ή στην έκταση της απορρόφησης είτε της τραμαδόλης είτε

της παρακεταμόλης έτσι ώστε το ZALDIAR να μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τις ώρες γευμάτων.

Κατανομή:

Η τραμαδόλη έχει μεγάλη τάση διάχυσης στους ιστούς ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 20%.

Η παρακεταμόλη φαίνεται να κατανέμεται ευρέως στους περισσότερους ιστούς του σώματος εκτός του λίπους. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της είναι περίπου 0.9 l/kg. Ένα σχετικά μικρό ποσοστό (~20%) της παρακεταμόλης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός:

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μετά τη χορήγηση από το στόμα. Περίπου 30% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα αναλλοίωτη, ενώ 60% της δόσης αποβάλλεται με τη μορφή μεταβολιτών.

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται μέσω της *O*-απομεθυλίωσης (που καταλύεται από το ένζυμο CYP2D6) στο μεταβολίτη M1 και μέσω της *N*-απομεθυλίωσης (που καταλύεται από το ένζυμο CYP3A) στο μεταβολίτη M2. Ο M1 μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω της *N*-απομεθυλίωσης και της σύζευξης με το γλυκουρονικό οξύ. Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης από το πλάσμα του M1 είναι 7 ώρες. Ο μεταβολίτης M1 έχει αναλγητικές ιδιότητες και είναι περισσότερος δραστικός του μητρικού φαρμάκου. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του M1 είναι αρκετά χαμηλότερες από εκείνες της τραμαδόλης και η συμβολή στο κλινικό αποτέλεσμα είναι απίθανο να μεταβληθεί με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ διαμέσω δύο κύριων ηπατικών οδών: της γλυκουρονίωσης και της σουλφωσης. Η τελευταία οδός μπορεί γρήγορα να κορεσθεί σε δόσεις μεγαλύτερες από τις θεραπευτικές. Ένα μικρό ποσοστό (λιγότερο από 4%) μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 σε ένα δραστικό ενδιάμεσο προϊόν (τη *N*-ακετυλοβενζοκινονεΐμίνη) η οποία, σε κανονικές συνθήκες χρήσης, γρήγορα μετατρέπεται σε μη τοξική από ανηγμένη γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα μετά από σύζευξη με κυστεΐνη και μερκαπτούρικό οξύ. Ωστόσο, όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις, η ποσότητα αυτού του μεταβολίτη αυξάνεται.

Απομάκρυνση:

Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς. Ο χρόνος ημιζωής της παρακεταμόλης είναι περίπου 2 με 3 ώρες στους ενήλικες. Είναι μικρότερος στα παιδιά και ελαφρά μεγαλύτερος στα νεογνά και στους κίρρωτικούς ασθενείς. Η παρακεταμόλη αποβάλλεται κυρίως με δοσοεξαρτώμενο σχηματισμό γλυκουρο- και σουλφο-συνεξευγμένων παραγώγων. Λιγότερο από 9% της παρακεταμόλης αποβάλλεται στα ούρα αναλλοίωτη. Επί νεφρικής ανεπάρκειας, ο χρόνος ημιζωής και των δύο συστατικών παρατείνεται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί προκλινικές μελέτες με το σταθερό συνδυασμό (τραμαδόλη και παρακεταμόλη) για να αξιολογηθεί η καρκινογόνος ή μεταλλαξιογόνος δράση του ή οι επιδράσεις του στη γονιμότητα.

Δεν έχει παρατηρηθεί τερατογόνος δράση που μπορεί να αποδοθεί στο φάρμακο, στους απογόνους αρουραίων που τους δόθηκε από το στόμα ο συνδυασμός τραμαδόλης/παρακεταμόλης.

Ο συνδυασμός τραμαδόλης/παρακεταμόλης έχει αποδειχθεί εμβρυοτοξικός σε αρουραίο σε δόση τοξική για τη μητέρα (50/434 mg/kg τραμαδόλης/παρακεταμόλης), δηλαδή 8.3 φορές τη μέγιστη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο. Στη δόση αυτή δεν έχει παρατηρηθεί τερατογόνος δράση. Η τοξικότητα στο έμβryo έχει ως αποτέλεσμα μείωση του βάρους του εμβρύου και αύξηση του αριθμού των πλευρών. Μικρότερες δόσεις, που προκαλούν λιγότερο σοβαρές τοξικές ενέργειες στη μητέρα (10/87 και 25/217 mg/kg τραμαδόλης/παρακεταμόλης), δεν είχαν τοξικές ενέργειες στο έμβryo.

Αποτελέσματα πρότυπων ελέγχων της μεταλλαξιογόνου ικανότητας δεν αποκάλυψαν ενδεχόμενο κίνδυνο γονοτοξικότητας από τη χρήση της τραμαδόλης στον άνθρωπο.

Αποτελέσματα των ελέγχων καρκινογένεσης δεν υποδηλώνουν ενδεχόμενο κίνδυνο από τη χρήση της τραμαδόλης στον άνθρωπο.

Μελέτες με τραμαδόλη σε πειραματόζωα αποκάλυψαν, σε πολύ υψηλές δόσεις, επίδραση στην ανάπτυξη των οργάνων, στην οστεοποίηση και στη νεογνική θνησιμότητα, που σχετίζονται με τη μητρική τοξικότητα. Δεν επηρεάστηκε η γονιμότητα, αναπαραγωγική λειτουργία και η ανάπτυξη των απογόνων. Η τραμαδόλη διέρχεται τον πλακούντα. Δεν έχει παρατηρηθεί επίδραση στη γονιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση της τραμαδόλης σε δόσεις μέχρι και 50 mg/kg σε αρσενικό αρουραίο και 75 mg/kg σε θηλυκό αρουραίο.

Εκτεταμένες έρευνες δεν έδειξαν σχετικό κίνδυνο γονοτοξικότητας από τη χρήση παρακεταμόλης σε θεραπευτικές (δηλαδή μη τοξικές) δόσεις.

Από μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς δεν προέκυψαν στοιχεία σχετικής ογκογόνου δράσης σε μη ηπατοτοξικές δόσεις παρακεταμόλης.

Από μελέτες σε πειραματόζωα και από την πολύ μεγάλη εμπειρία από τη χρήση σε ανθρώπους δεν προέκυψαν στοιχεία τοξικότητας στην αναπαραγωγική λειτουργία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:
powdered cellulose
pregelatinised starch
sodium starch glycolate (Type A)
maize starch
magnesium stearate

Επικάλυψη:
OPADRY yellow YS-1-6382 G (hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400, yellow iron oxide (E172), polysorbate 80), carnauba wax

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια σε θερμοσυγκολλημένα blisters (polypropylene/aluminium)

3 χρόνια σε θερμοσυγκολλημένα blisters (PVC/aluminium)

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία ZALDIAR συσκευάζονται σε λευκό αδιαφανές PVC/αλουμινόφυλλο από ή λευκό αδιαφανές polypropylene/αλουμινόφυλλο blister

Κουτί των 2 δισκίων, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος: Grunenthal GmbH, Γερμανία

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε., Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία,
Τηλ. 210 800911-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29857/14-5-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

14-5-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ