

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## ZOROFLOG

Πόσιμο διάλυμα  
Galantamine 4 mg/ml

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZOROFLOG

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το 1 ml ZOROFLOG πόσιμο διάλυμα περιέχει 4 mg γκαλανταμίνης (ως υδροβρωμικό άλας).

(Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1)

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZOROFLOG ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ήπιας έως μετρίως σοβαρής άνοιας τύπου Alzheimer.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Ενήλικες/Ηλικιωμένοι

##### Χορήγηση

Το ZOROFLOG πόσιμο διάλυμα χορηγείται δύο φορές την ημέρα, κατά προτίμηση με το πρωινό και το βραδινό γεύμα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξασφαλισθεί επαρκής λήψη υγρών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η διάγνωση της πιθανής άνοιας τύπου Alzheimer θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ικανοποιητικά σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες (βλέπε παράγραφο 4.4).

## Εναρκτήρια δόση

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση είναι 8mg την ημέρα (4mg δύο φορές την ημέρα) για 4 εβδομάδες.

## Δόση συντήρησης

- Η ανοχή και η δοσολογία της γκαλανταμίνης θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση, προτιμότερα μέσα σε τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, το κλινικό όφελος της γκαλανταμίνης και η ανοχή του ασθενούς στη θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα το θεραπευτικό όφελος είναι ευνοϊκό και ο ασθενής ανέχεται τη θεραπεία με γκαλανταμίνη. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν δεν υπάρχει πλέον ένδειξη θεραπευτικής δράσης ή εάν ο ασθενής δεν ανέχεται τη θεραπεία.

- Η αρχική δόση συντήρησης είναι 16 mg την ημέρα (8 mg δύο φορές την ημέρα) και οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρηθούν στα 16mg την ημέρα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

- Η αύξηση στη δόση συντήρησης των 24mg την ημέρα (12mg δύο φορές την ημέρα) πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση μετά από κατάλληλη αξιολόγηση συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του κλινικού οφέλους και της ανοχής.

- Σε μεμονωμένους ασθενείς που δε δείχνουν μια αυξημένη ανταπόκριση ή δεν ανέχονται τα 24mg την ημέρα πρέπει να αποφασισθεί ελάττωση της δόσης στα 16mg την ημέρα.

- Δεν εμφανίζεται υποτροπή μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας (π.χ. σε προετοιμασία για χειρουργείο).

## Παιδιά

Η γκαλανταμίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

## Ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια

Τα επίπεδα της γκαλανταμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας, με βάση φαρμακοκινητικό πρότυπο, συνιστάται η δοσολογία να ξεκινά με 4mg ημερησίως, κατά προτίμηση το πρωί, για τουλάχιστον μία εβδομάδα. Κατόπιν, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν με 4mg δύο φορές την ημέρα, για

τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι ημερήσιες δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 8mg δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9) η χρήση της γκαλανταμίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με μικρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 9ml/min δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 9ml/min), η χρήση της γκαλανταμίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

### **Συγχορηγούμενη θεραπεία**

Σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς των ενζυμικών συστημάτων CYP2D6 ή CYP3A4 πρέπει να ληφθούν υπόψη μειώσεις στη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.5)

#### **4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Λόγω έλλειψης διαθέσιμων στοιχείων για τη χρήση της γκαλανταμίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική (Βαθμολόγηση κατά Child-Pugh μεγαλύτερη από 9) και σοβαρή νεφρική (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 9ml/min) ανεπάρκεια, η χρήση της γκαλανταμίνης σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται. Η γκαλανταμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν σημαντική έκπτωση και της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας.

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

Το ZOROFLOG ενδείκνυται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίως σοβαρή άνοια του τύπου Alzheimer. Σε ασθενείς με άλλους τύπους άνοιας ή άλλους τύπους διαταραχών της μνήμης δεν έχει αποδειχθεί το όφελος της γκαλανταμίνης. Σε 2 κλινικές μελέτες διάρκειας 2 ετών σε άτομα με την επονομαζόμενη ήπια γνωσιακή διαταραχή (ηπιότεροι τύποι διαταραχών τη μνήμης που δεν πληρούν τα κριτήρια της άνοιας τύπου Alzheimer) η θεραπεία με γκαλανταμίνη απέτυχε να αποδείξει κάποιο όφελος είτε στην επιβράδυνση της νοητικής εξασθένησης ή στην μείωση της κλινικής μετατροπής προς άνοια. Το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα γκαλανταμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo), 14/1026 (1,4%) ασθενείς σε γκαλανταμίνη και 3/1022 (0,3%) ασθενείς σε placebo. Οι θάνατοι οφείλονταν σε διάφορα αίτια.

Σχεδόν οι μισοί από τους θανάτους στην ομάδα της γκαλανταμίνης φαίνεται να προήλθαν από διάφορες αγγειακές αιτίες (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιος θάνατος). Δεν είναι γνωστή η σημασία του ευρήματος αυτού για τη θεραπεία των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer. Στην άνοια τύπου Alzheimer, διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας μόνο 6 μηνών. Σε αυτές τις μελέτες δεν εμφανίστηκε αυξημένη θνησιμότητα στις ομάδες γκαλανταμίνης.

Η διάγνωση της άνοιας Alzheimer πρέπει να γίνει με βάση τα πρόσφατα δεδομένα από ένα έμπειρο γιατρό. Η θεραπεία με γκαλανταμίνη πρέπει να γίνει με την επίβλεψη του γιατρού και μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αν υπάρχει διαθέσιμο άτομο που μπορεί να παρακολουθεί τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από τον ασθενή.

Οι ασθενείς που πάσχουν από την νόσο Alzheimer χάνουν βάρος. Η θεραπεία με αναστολείς χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της γκαλανταμίνης, έχει συσχετισθεί με ελάττωση βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το σωματικό βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται.

Όπως συμβαίνει και με άλλα χολινεργικά, η γκαλανταμίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στις ακόλουθες περιπτώσεις:

#### *Καρδιακές διαταραχές*

Λόγω της φαρμακολογικής τους δράσης, τα χολινεργικά μπορεί να έχουν παρασυμπαθητικοτονικές δράσεις στην καρδιακή συχνότητα (π.χ. βραδυκαρδία). Η πιθανότητα αυτής της δράσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή άλλες διαταραχές υπερκοιλιακής καρδιακής αγωγιμότητας ή σε αυτούς που κάνουν ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα, όπως διγοξίνη και β-αναστολείς ή σε ασθενείς με διαταραχή ηλεκτρολυτών που δε διορθώνεται (π.χ. υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία).

Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση γκαλανταμίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους, π.χ. κατά την περίοδο αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή, σε δευτέρου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό ή μεγαλύτερου, σε ασταθή στηθάγχη ή σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα NYHA ομάδας III-IV.

Σε μια συνοπτική ανάλυση όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που ακολούθησαν αγωγή με γκαλανταμίνη παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. λήμμα 4.8).

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν πεπτικά έλκη, π.χ. αυτοί που έχουν ιστορικό έλκους ή αυτοί που έχουν προδιάθεση σε αυτές τις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών που λαμβάνουν ταυτόχρονα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα. Η χρήση της γκαλανταμίνης δε συνίσταται σε ασθενείς με γαστρεντερική απόφραξη ή σε αυτούς που αναρρώνουν από χειρουργική επέμβαση γαστρεντερικού.

#### *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Παρόλο που πιστεύεται ότι τα χολινεργικά υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσουν σπασμούς, η εμφάνιση σπασμών μπορεί επίσης, να αποτελεί εκδήλωση της νόσου Alzheimer. Σε σπάνιες περιπτώσεις αύξηση του χολινεργικού τόνου μπορεί να επιδεινώσει τα παρκινσονικά συμπτώματα.

Σε μια συνοπτική ανάλυση όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που ακολούθησαν αγωγή με γκαλανταμίνη παρατηρήθηκαν, όχι συχνά, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση γκαλανταμίνης σε ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική νόσο.

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

Τα χολινεργικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρού άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονικής νόσου ή ενεργές πνευμονικές λοιμώξεις (π.χ. πνευμονία).

#### *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

Η χρήση της γκαλανταμίνης δε συνίσταται σε ασθενείς με απόφραξη στην αποχετευτική μοίρα του ουροποιητικού ή μετά από χειρουργική επέμβαση ουροδόχου κύστης.

#### *Χειρουργική και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί*

Η γκαλανταμίνη, σαν χολινεργικό, είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ψευδοχολινεστεράσης.

#### *Άλλα*

Το ZOROFLOG πόσιμο διάλυμα περιέχει methyl parahydroxybenzoate και propyl parahydroxybenzoate, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν καθυστερημένες).

#### **4.4. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η γκαλανταμίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται μαζί με άλλα χολινεργικά, (όπως αμβενόνιο, δονεπεζίλη, νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, ριβαστιγμίνη ή συστηματικά χορηγούμενη πιλοκαρπίνη). Η γκαλανταμίνη έχει τη δυνατότητα να ανταγωνίζεται τη δράση των αντιχολινεργικών φαρμάκων. Σε περίπτωση που χρειαστεί απότομη διακοπή της αντιχολινεργικής θεραπείας, όπως η ατροπίνη, υπάρχει πιθανός κίνδυνος να αυξηθεί η δράση της γκαλανταμίνης. Όπως αναμένεται με τα χολινεργικά, φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση είναι πιθανή με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν σημαντικά την καρδιακή συχνότητα όπως διγοξίνη, β-αναστολείς, συγκεκριμένοι ανταγωνιστές του ασβεστίου και αμιωδαρόνη. Χρειάζεται προσοχή με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η λήψη ΗΚΓ.

Η γκαλανταμίνη, σαν χολινεργικό, είναι πιθανό να προκαλέσει υπερβολική μυϊκή χάλαση σουκκινυλοχολινικού τύπου κατά τη διάρκεια αναισθησίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ψευδοχολινεστεράσης.

#### **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις**

Πολλαπλές μεταβολικές οδοί και νεφρική απέκκριση εμπλέκονται στην αποβολή της γκαλανταμίνης. Η πιθανότητα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή. Ωστόσο, η εμφάνιση σημαντικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να είναι κλινικά σημαντική σε εξατομικευμένες περιπτώσεις.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με τροφή επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης της

γκαλανταμίνης αλλά δεν επηρεάζει την έκταση της απορρόφησης. Συνιστάται το ZOROFLOG να λαμβάνεται με φαγητό ώστε να μειώνονται οι χολινεργικές παρενέργειες.

*Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γκαλανταμίνης*

Τυπικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έδειξαν αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης περίπου 40% κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με παροξετίνη (ένα ισχυρός αναστολέας CYP2D6) και περίπου 30% και 12% κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με κετοконаζόλη και ερυθρομυκίνη (και τα δύο αναστολείς CYP3A4). Συνεπώς, κατά τη διάρκεια έναρξης της θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, παροξετίνη ή φλουοξετίνη) ή του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη ή ριτοναβίρη) οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν μια αυξημένη εμφάνιση χολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως ναυτία και έμετο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, βάσει της ανοχής, πρέπει να αποφασισθεί ελάττωση της δόσης συντήρησης της γκαλανταμίνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η μεμαντίνη, ένα ανταγωνιστής του υποδοχέα του N-μεθυλο Δ-ασπαραγινικού οξέος (N-methyl-D-aspartate – NMDA), όταν χορηγήθηκε σε δόση 10mg μια φορά την ημέρα για 2 ημέρες, που ακολουθήθηκε από 10mg δύο φορές την ημέρα για 12 ημέρες, δεν είχε καμία επίδραση στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της γκαλανταμίνης (ως ZOROFLOG καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης 16mg μια φορά την ημέρα) στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

*Επίδραση της γκαλανταμίνης στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*

Θεραπευτικές δόσεις γκαλανταμίνης 24mg την ημέρα δεν επηρεάζουν την κινητική της διγοξίνης, παρόλο που μπορεί να παρουσιαστούν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλέπε επίσης φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις).

Θεραπευτικές δόσεις γκαλανταμίνης 24mg/ημέρα δεν είχαν καμία επίδραση στην κινητική και στο χρόνο προθρομβίνης της βαρφαρίνης.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για την γκαλανταμίνη σε κύηση. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται για να συνταγογραφηθεί σε έγκυο.

##### **Γαλουχία**

Δεν είναι γνωστό αν η γκαλανταμίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Γι' αυτό οι γυναίκες που λαμβάνουν γκαλανταμίνη δεν πρέπει να θηλάζουν.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.**

Η γκαλανταμίνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ζάλη και υπνηλία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες (συχνότητα  $\geq 5\%$  και δύο φορές την συχνότητα του εικονικού φαρμάκου-placebo) ήταν ναυτία, έμετος, διάρροια, επιγάστριο άλγος, δυσπεψία, ανορεξία, κόπωση, ίλιγγος, κεφαλαλγία, υπνηλία και ελάττωση βάρους. Η ναυτία, ο έμετος και η ανορεξία παρατηρήθηκαν συχνότερα στις γυναίκες.

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες [συχνότητα  $\geq 5\%$  και  $\geq$  εικονικού φαρμάκου-(placebo)] ήταν σύγχυση, κατάθλιψη, εξασθένηση, κάκωση, αϋπνία, ρινίτιδα και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου εξατομίκευσης της δοσολογίας. Η ναυτία και ο έμετος, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, διήρκεσαν λιγότερο από μια εβδομάδα στις περισσότερες περιπτώσεις και οι πιο πολλοί ασθενείς είχαν μόνο ένα επεισόδιο. Χορήγηση αντιεμετικής αγωγής και εξασφάλιση πρόσληψης επαρκούς ποσότητας υγρών μπορεί να αποβούν χρήσιμα σε αυτές τις περιπτώσεις.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των**



κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

<b>Οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>	<b>Ασυνήθεις</b>	<b>Σπάνιες</b>	<b>Πολύ σπάνιες</b>
Μολύνσεις και λοιμώξεις		Ρινίτιδα Λοιμώξεις του ουροποιητικού σωλήνα			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία Μείωση βάρους		Αφυδάτωση (που οδηγεί σε νεφρική διαταραχή και νεφρική ανεπάρκεια ) Υποκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές Διαταραχές		Σύγχυση Κατάθλιψη (πολύ σπάνια με τάσεις αυτοκτονίας) Αϋπνία		Επιθετικότητα Διέγερση Ψευδαισθήσεις	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ίλιγγος Υπνηλία Συγκοπή Τρόμος	Παραισθησία	Επιληπτικές κρίσεις	Επιδείνωση παρκινσονισμού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή		
Καρδιακές διαταραχές			Κολπική αρρυθμία Έμφραγμα του μυοκαρδίου Ισχαιμία του μυοκαρδίου Αίσθημα Παλμών	Βραδυκαρδία (σοβαρή)	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Αγγειακή εγκεφαλική νόσος Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο		Υπόταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Έμετος Ναυτία	Επιγάστριο άλγος Διάρροια Δυσπεψία			Δυσφαγία Αιμορραγία γαστρεντερικού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Αυξημένα ηπατικά ένζυμα Ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Εξάνθημα	Αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Κράμπες του κάτω άκρου		
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης		Αδυναμία Κόπωση Πυρετός Κεφαλαλγία Αίσθημα κακουχίας			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση Τραύμα			

Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), ασυνήθεις ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ ).

Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οφείλονται στις χολινεργικές ιδιότητες της γκαλανταμίνης ή σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις ή επιδεινώσεις των προϋπαρχόντων παθολογικών καταστάσεων γεγονός σύνηθες στα ηλικιωμένα άτομα.

#### 4.9. Υπερδοσολογία

##### Συμπτώματα

Τα σημεία και συμπτώματα από σοβαρή υπερδοσολογία με γκαλανταμίνη αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά της υπερδοσολογίας των άλλων χολινεργικών. Αυτές οι επιδράσεις, γενικά, εμπλέκουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και τις νευρομυϊκές συνάψεις. Εκτός από τη μυϊκή αδυναμία ή τις δεσμιδώσεις, ορισμένα ή όλα τα συμπτώματα μιας χολινεργικής κρίσης μπορεί να αναπτυχθούν:

Σοβαρή ναυτία, έμετος, γαστρεντερικοί σπασμοί, σιελόρροια, δακρύρροια, ούρηση, αφόδευση, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, κυκλοφορική κατέρειψη και σπασμοί. Αυξημένη μυϊκή αδυναμία μαζί με τραχειακές υπερεκκρίσεις και βρογχόσπασμο μπορεί να οδηγήσουν σε ζωτικής σημασίας καταστολή της λειτουργίας της αναπνευστικής οδού.

Υπάρχουν αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για torsade de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), επιμήκυνση του διαστήματος QT, βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία και μικρή απώλεια των αισθήσεων, σε σχέση με ακούσιες υπεροσολογίες γκαλανταμίνης. Σε μία περίπτωση που η δόση ήταν γνωστή, οκτώ δισκία των 4mg (32mg συνολικά) λήφθηκαν εντός μιας ημέρας.

Δύο πρόσθετα περιστατικά τυχαίας λήψης 32mg (ναυτία, έμετος και ξηρότητα στόματος/ ναυτία , έμετος και υποστερνικός θωρακικός πόνος) και ένα με 40mg (έμετος) είχαν σαν αποτέλεσμα βραχεία νοσηλεία για παρακολούθηση με πλήρη ανάνηψη. Ένας ασθενής, στον οποίο χορηγήθηκαν 24mg / ημέρα και είχε ιστορικό ψευδαισθήσεων τα δύο προηγούμενα χρόνια, έλαβε κατά λάθος 24mg δύο φορές την ημέρα για 34 ημέρες και παρουσίασε ψευδαισθήσεις που έχρηζαν νοσηλείας. Ένας άλλος ασθενής στον οποίο χορηγήθηκαν 16mg / ημέρα πόσιμου διαλύματος πήρε κατά λάθος 160mg (40ml) και παρουσίασε εφίδρωση, έμετο, βραδυκαρδία, και παρ' ολίγο συγκοπή μία ώρα μετά, με αποτέλεσμα να χρειαστεί νοσοκομειακή περίθαλψη. Τα συμπτώματά του υποχώρησαν μέσα σε 24 ώρες.

### **Θεραπεία**

Όπως σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοσθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Σε σοβαρές καταστάσεις, αντιχολινεργικά, όπως ατροπίνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν γενικό αντίδοτο των χολινεργικών. Συνίσταται εναρκτήρια δόση των 0,5mg – 1,0mg ενδοφλεβίως, με επακόλουθες δόσεις ανάλογες προς την κλινική ανταπόκριση.

Επειδή οι τεχνικές για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνεχώς εξελίσσονται, συνίσταται να επικοινωνήσετε με το Κέντρο Δηλητηριάσεων ώστε να σας δοθούν οι πιο πρόσφατες συστάσεις για την αντιμετώπιση μιας υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Φάρμακα κατά της άνοιας.

Κωδικός ATC: N06DA04

Η γκαλανταμίνη, τριτοταγές αλκαλοειδές, είναι εκλεκτικός, ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινωστεράσης. Επιπρόσθετα, η γκαλανταμίνη, αυξάνει την ενδογενή δράση της ακετυλοχολίνης στους

νικοτινικούς υποδοχείς, πιθανότατα μέσω της σύνδεσης με ένα αλλοστερικό σημείο του υποδοχέα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια αυξημένη δραστηριότητα στο χολινεργικό σύστημα σχετιζόμενη με βελτιωμένη γνωστική λειτουργία που μπορεί να επιτευχθεί σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer.

### Κλινικές μελέτες

Οι αποτελεσματικές δόσεις της γκαλανταμίνης σε συγκριτικές, με εικονικό φάρμακο – placebo, κλινικές μελέτες που είχαν διάρκεια 5 με 6 μήνες ήταν 16, 24 και 32 mg/ημέρα. Από αυτές τις δόσεις, τα 16 και 24 mg την ημέρα καθορίστηκε ότι έχουν την καλύτερη σχέση οφέλους / κινδύνου και είναι οι συνιστώμενες δόσεις συντήρησης. Η αποτελεσματικότητα της γκαλανταμίνης έχει δειχθεί με μετρήσεις που εκτιμούν τρεις μείζονες ομάδες συμπτωμάτων της νόσου και μια σφαιρική κλίμακα των: ADAS-Cog (επί της λειτουργικότητας στηριζόμενη εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας), DAD και ADCS- ADL- Καταγραφή (μετρήσεις των φυσικών και ενόργανων Δραστηριοτήτων της Καθημερινής Ζωής), Νευροψυχιατρική Καταγραφή (κλίμακα που μετρά τις διαταραχές συμπεριφοράς) και CIBIC-plus (μέθοδος συνολικής εκτίμησης από έναν ανεξάρτητο γιατρό κατόπιν μιας κλινικής συνέντευξης με τον ασθενή και αυτόν που επιβλέπει τον ασθενή).

**Συνολική ανάλυση ανταπόκρισης με βάση τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης στην ADAS-Cog/11 σε σύγκριση με το αρχικό επίπεδο και στην CIBIC-plus Αμετάβλητη και Βελτιωμένη (1-4), και στην DAD/ADL Αμετάβλητη και Βελτιωμένη. Βλέπε παρακάτω πίνακα.**

Τουλάχιστον 4 σημεία βελτίωσης από το αρχικό επίπεδο στην ADAS-Cog/11 και								
CIBIC-plus Αμετάβλητη και Βελτιωμένη								
	Μεταβολή στην DAD $\geq$ 0 GAL-USA-1 και GAL-INT-1 (Μήνας 6)	Μεταβολή στην καταγραφή ADCS/ADL $\geq$ 0 GAL-USA-10 (Μήνας 5)	Σύγκριση με placebo		Σύγκριση με placebo			
Θεραπεία	N	n (%) ανταπόκριση	Διαφ. (95% CI)	p-value*	N	n (%) ανταπόκριση	Διαφ. (95% CI)	p-value
<b>Κλασική ITT</b>								
Placebo	422	21 (5.0)	-	-	273	18 (6.6)	-	-
Gal 15mg/ημέρα	-	-	-	-	266	39 (14.7)	8.1 (3,13)	0.003
Gal 24mg / ημέρα	424	60 (14.2)	9.2 (5,13)	<0,001	262	40 (15.3)	8.7 (3,14)	0.002
<b>Traditional LOCF*</b>								
Placebo	412	23 (5.6)	-	-	261	17 (6.5)	-	-
Gal 16mg /ημέρα	-	-	-	-	253	36 (14.2)	7.7 (2,13)	0.005
Gal 24mg / ημέρα	399	58 (14.5)	8.9 (5,13)	<0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4,15)	0.001
#ITT: Πρόθεση για θεραπεία								
+Δοκιμή CMH διαφοράς από placebo								

Τα αποτελέσματα μιας διπλής – τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης 26 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με αγγειακή άνοια και ασθενείς με Νόσο Alzheimer και σχετιζόμενη αγγειακή εγκεφαλική νόσο (“μικτή άνοια”), υποδεικνύουν ότι η συμπτωματική δράση της γκαλανταμίνης διατηρείται σε ασθενείς με νόσο Alzheimer και σχετιζόμενη αγγειακή εγκεφαλική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.4, Διαταραχές του νευρικού συστήματος). Σε μια post-hoc ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική δράση στην υποομάδα των ασθενών με αγγειακή άνοια μόνο. Σε μία δεύτερη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 26 εβδομάδων σε ασθενείς με πιθανή αγγειακή άνοια, δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος με τη θεραπεία με γκαλανταμίνη.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η γκαλανταμίνη είναι αλκαλικό παράγωγο με μία σταθερή ιονισμού (pKa 8,2). Είναι ελαφρώς λιπόφιλη και έχει συντελεστή κατανομής (Log P) σε n-οκτανόλη/ ρυθμιστικό διάλυμα (pH 12), 1,09. Η διαλυτότητά της στο νερό (pH 6) είναι 31mg/ml. Η γκαλανταμίνη έχει τρία χειρομορφικά κέντρα, το S, R, η μορφή S είναι αυτή που εμφανίζεται στη φύση. Η γκαλανταμίνη μεταβολίζεται μερικώς από διάφορα κυτοχρώματα, κυρίως CYP2D6 και CYP3A4. Ορισμένοι από τους μεταβολίτες που σχηματίζονται κατά την διάρκεια της αποικοδόμησης της γκαλανταμίνης έδειξαν να είναι δραστικοί in vitro, αλλά όχι σημαντικοί in vivo.

Γενικά χαρακτηριστικά της γκαλανταμίνης

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση είναι ταχεία, με χρόνο  $t_{max}$  περίπου 1 ώρα από τα δισκία και το πόσιμο διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της γκαλανταμίνης είναι υψηλή,  $88,5 \pm 5,4$  %. Η τροφή καθυστερεί τον ρυθμό απορρόφησης και μειώνει τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης  $C_{max}$  25%, χωρίς να επηρεάζει την έκταση της απορρόφησης (AUC).

### Κατανομή

Ο κύριος όγκος της κατανομής είναι 175 L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, 18%.

### Μεταβολισμός

Μέχρι 75% της χορηγούμενης δόσης της γκαλανταμίνης απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το CYP2D6 συμμετέχει στον σχηματισμό της Ο-διμεθυλογκαλανταμίνης και το CYP3A4 συμμετέχει στον σχηματισμό της Ν-οξειδογκαλανταμίνης. Τα επίπεδα της απέκκρισης της ολικής ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ αυτών με περιορισμένο και εκτεταμένο διά του CYP2D6 μεταβολισμό. Στο πλάσμα από άτομα με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό, η αμετάβλητη γκαλανταμίνη και το γλυκουρονίδιο της ήταν υπεύθυνη για το πλείστον της ραδιενεργού δραστηριότητας του δείγματος. Κανένας από τους ενεργούς μεταβολίτες της γκαλανταμίνης (νοργκαλανταμίνη, Ο-απομεθυλογκαλανταμίνη και Ο-απομεθυλο-νοργκαλανταμίνη) δεν μπορούσε να ανιχνευθεί στην ασύζευκτη μορφή τους σε πλάσμα από άτομα με περιορισμένο και εκτεταμένο μεταβολισμό μετά από μία απλή δόση. Η νοργκαλανταμίνη ήταν ανιχνεύσιμη στο πλάσμα ασθενών μετά από πολλαπλές δόσεις, αλλά δεν εκπροσωπούσε περισσότερο από το 10% των επιπέδων της γκαλανταμίνης. Μελέτες *In vitro* έδειξαν ότι το δυναμικό της αναστολής της γκαλανταμίνης επί των μειζόνων μορφών του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 είναι πολύ χαμηλό.

### Απέκκριση

Η συγκέντρωση στο πλάσμα της γκαλανταμίνης ελαττώνεται διεκθετικά, με τελικό χρόνο ημιζωής της τάξης των 7-8 ωρών σε υγιή άτομα. Η τυπική της από του στόματος χορήγησης κάθαρση στον πληθυσμό-στόχο είναι περίπου 200ml/min, με διατομικές (διαπροσωπικές) διακυμάνσεις 30% όπως προκύπτει από την ανάλυση πληθυσμού. Επτά ημέρες μετά από μία από του στόματος δόση 4 mg <sup>3</sup>H- γκαλανταμίνης, το 90-97% της ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 2,2-6,3% στα κόπρανα. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση και από του στόματος χορήγηση, 18-22% της δόσης απεκκρίθηκε σαν αμετάβλητη γκαλανταμίνη στα ούρα σε 24 ώρες, με νεφρική κάθαρση 68,4 ± 22,0 ml/min, η οποία εκπροσωπεί το 20-25% της ολικής κάθαρσης του πλάσματος.

### Γραμμικότητα δόσης

Μετά από επανειλημμένη χορήγηση από του στόματος δόσεων 12mg και 16mg γκαλανταμίνης, δύο φορές την ημέρα, οι μέσες τιμές των ελάχιστων και μέγιστων επιπέδων συγκέντρωσης στο πλάσμα κυμαίνονταν μεταξύ 29-97 ng/ml και 42-137 ng/ml. Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης είναι γραμμική σε εύρος δόσης των 4-16 mg δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς που ελάμβαναν 12 ή 16 mg δύο φορές την ημέρα, δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της γκαλανταμίνης μεταξύ των μηνών 2 και 6.

### **ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς υποδηλώνουν ότι οι συγκεντρώσεις της γκαλανταμίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer είναι 30-40% υψηλότερες από αυτές σε νέα υγιή άτομα. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση στις γυναίκες είναι 20% χαμηλότερη σε σύγκριση με τους άντρες. Δεν βρέθηκαν μείζονες επιδράσεις από την ηλικία ή τη φυλή στην κάθαρση της γκαλανταμίνης. Η κάθαρση της γκαλανταμίνης σε άτομα με περιορισμένο διά CYP2D6 μεταβολισμό είναι περίπου 25% χαμηλότερη από αυτή σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό, αλλά δεν παρατηρήθηκε διφασικότητα στον πληθυσμό. Συνεπώς, η μεταβολική κατάσταση ενός ασθενούς δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κλινική συσχέτιση στον γενικό πληθυσμό.

Η φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης σε ασθενείς με μικρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) ήταν συγκρίσιμη με αυτή σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9), η συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη (AUC) και ο χρόνος ημιζωής της γκαλανταμίνης ήταν αυξημένος κατά περίπου 30% (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η απέκκριση της γκαλανταμίνης ελαττώνεται, επί μειωμένης κάθαρσης κρεατινίνης, όπως παρατηρήθηκε σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Σε σύγκριση με ασθενείς με Alzheimer, τα μέγιστα και τα ελάχιστα επίπεδα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα δεν είναι αυξημένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 9$  ml/λεπτό. Για το λόγο αυτό, δεν αναμένεται αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές στην δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ/ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ**

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ του μέσου όρου συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των παραμέτρων αποτελεσματικότητας (π.χ.

Μεταβολή στην ADAS-Cog11 και CIBIC-plus στο μήνα 6) στις μεγάλες μελέτες φάσης III με δοσολογικό σχήμα 12 και 16mg δύο φορές την ημέρα.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ασθενείς που είχαν πάθει συγκοπή, ήταν στα ίδια πλαίσια με αυτές με τους άλλους ασθενείς στην ίδια δόση.

Η εμφάνιση ναυτίας φάνηκε να συσχετίζεται με τις υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας**

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

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή έδειξαν μια μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των αρουραίων και των κουνελιών, σε δόσεις που είναι κάτω από το όριο τοξικότητας στις εγκύους γυναίκες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος των εκδόχων:**

Methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, saccharin sodium, sodium hydroxide, water purified.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία: 24 μήνες. Μετά την αποσφράγιση 3 μήνες. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιείτε.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μην καταψύχεται.

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

Το πόσιμο διάλυμα ZOROFLOG 4 mg/ml είναι συσκευασμένο σε φιάλη των 100 ml από γυαλί amber, με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από PP/LPDE και πιπέτα των 6 ml HDPE/LPDE/PS βαθμολογημένη σε ml. Η πιπέτα έχει ελάχιστο όγκο 0.5ml και μέγιστο όγκο 4ml.



## **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Άνοιγμα της φιάλης και χρήση της πιπέτας:

Εικόνα 1: η φιάλη έχει πώμα ασφαλείας για τα παιδιά και ανοίγεται ως εξής:

- πιέζετε το πλαστικό πώμα προς τα κάτω, ενώ ταυτόχρονα το περιστρέφετε με φορά αντίθετη αυτής των δεικτών του ρολογιού.
- αφαιρείτε το πώμα που έχετε ήδη ξεβιδώσει.

Εικόνα 2: ενώ κρατάτε τον κάτω δακτύλιο της πιπέτας, τραβάτε τον πάνω δακτύλιο μέχρι το σημείο που αντιστοιχεί στον αριθμό των ml που χρειάζεται να ληφθούν.

Εικόνα 3: κρατώντας τον κάτω δακτύλιο, αφαιρείτε όλη την πιπέτα από τη φιάλη.

Αδειάζετε την πιπέτα σε ένα μη αλκοολούχο ποτό πιέζοντας τον πάνω δακτύλιο προς τα κάτω και το πίνετε.

Ξεπλένετε την πιπέτα με λίγο νερό και την τοποθετείτε ξανά στη θήκη της.

Κλείνετε τη φιάλη.

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

Σ.Μ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΠΕ, Αγ.Ορους 43-45, 18545 Πειραιάς.

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**