**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BT_1000x858px Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Claudiasil 100 mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ένα δισκίο περιέχει 100 mg σιλοσταζόλης.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο.

Τα δισκία Claudiasil 100 mg είναι λευκά στρογγυλά δισκία με εγκοπή στην μία πλευρά , με διάμετρο περίπου 8 mm.

Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Claudiasil ενδείκνυται για τη βελτίωση των μέγιστων και ελεύθερων πόνου αποστάσεων βάδισης σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν πόνο ανάπαυσης και δεν έχουν ένδειξη περιφερικής ιστικής νέκρωσης (περιφερική αρτηριακή νόσος Fontaine σταδίου II).

Το Claudiasil ενδείκνυται για χρήση δεύτερης γραμμής, σε ασθενείς στους οποίους οι αλλαγές στον τρόπο διαβίωσης (συμπεριλαμβανομένων της διακοπής του καπνίσματος και των [επιβλεπομένων] προγραμμάτων άσκησης) και άλλες κατάλληλες παρεμβάσεις έχουν αποτύχει να βελτιώσουν επαρκώς τα συμπτώματα της διαλείπουσας χωλότητάς τους.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία της σιλοσταζόλης είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα. Η σιλοσταζόλη θα πρέπει να λαμβάνεται 30 λεπτά πριν το πρωινό και το δείπνο. Η λήψη σιλοσταζόλης με την τροφή έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις (Cmax) της σιλοσταζόλης στο πλάσμα, που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Η έναρξη της θεραπείας με σιλοσταζόλη πρέπει να γίνει από γιατρούς με εμπειρία στο χειρισμό της διαλείπουσας χωλότητας ( βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Ο γιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τον ασθενή μετά από 3 μήνες θεραπείας με σκοπό τη διακοπή της σιλοσταζόλης όπου παρατηρείται ανεπαρκής επίδραση ή τα συμπτώματα δεν έχουν βελτιωθεί.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σιλοσταζόλη θα πρέπει να συνεχίσουν με τις αλλαγές στον τρόπο διαβίωσής τους (διακοπή καπνίσματος και άσκηση), και τις φαρμακολογικές παρεμβάσεις (όπως μείωση λιπιδίων και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία) για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η σιλοσταζόλη δεν αποτελεί υποκατάστατο για τέτοιου είδους θεραπείες.

Μείωση της δόσης σε 50 mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4, για παράδειγμα ορισμένα μακρολίδια, αντιμυκητιασικά αζόλης, αναστολείς πρωτεάσης, ή φάρμακα που αναστέλλουν ισχυρά το CYP2C19, για παράδειγμα η ομεπραζόλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

*Ηλικιωμένα άτομα*

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις σχετικά με τη δοσολογία για τους ηλικιωμένους.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης > 25 ml/min. Το Claudiasil αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 25 ml/min.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επειδή η σιλοσταζόλη μεταβολίζεται εκτενώς από τα ηπατικά ένζυμα, αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

**4.3 Αντενδείξεις**

• Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

• Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία: κάθαρση κρεατινίνης ≤ 25 ml/min.

• Mέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

• Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

• Εγκυμοσύνη.

• Ασθενείς με τυχόν γνωστή προδιάθεση για αιμορραγία (π.χ. ενεργό πεπτικό έλκος, πρόσφατο (τους τελευταίους έξι μήνες) αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερπλαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση).

• Ασθενείς με τυχόν ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής ή πολυεστιακών κοιλιακών εκτακτοσυστολών, είτε έλαβαν κατάλληλη θεραπεία είτε όχι, και σε ασθενείς με παράταση του διαστήματος QTc.

• Ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ταχυαρρυθμίας.

• Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με δύο ή περισσότερους επιπρόσθετους αντιαιμοπεταλιακούς ή αντιπηκτικούς παράγοντες (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κλοπιδογρέλη, ηπαρίνη, βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, δαμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη).

• Ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 6 μηνών ή παρέμβαση της στεφανιαίας τους τελευταίους 6 μήνες.

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

Η καταλληλότητα της θεραπείας με σιλοσταζόλη θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά παράλληλα με άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως η επαναγγείωση.

Με βάση το μηχανισμό δράσης της, η σιλοσταζόλη μπορεί να επάγει ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ταχυαρρυθμία και/ή υπόταση. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού που σχετίζεται με τη σιλοσταζόλη είναι περίπου 5 έως 7 bpm. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο κατά συνέπεια αυτό μπορεί να επάγει στηθάγχη.

Οι ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών ως αποτέλεσμα του αυξημένου καρδιακού ρυθμού, π.χ. ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο,θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιλοσταζόλη, ενώ αντενδείκνυται η χρήση της σιλοσταζόλης σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, ή έμφραγμα μυοκαρδίου/παρέμβαση της στεφανιαίας κατά τους τελευταίους 6 μήνες, ή ιστορικό σοβαρών ταχυαρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.3).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σιλοσταζόλης για ασθενείς με κολπικές ή κοιλιακές εκτακτοσυστολές και ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό.

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται να αναφέρουν οποιοδήποτε επεισόδιο αιμορραγίας ή εύκολης δημιουργίας μώλωπα ενόσω είναι σε θεραπεία. Σε περίπτωση αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς η χορήγηση σιλοσταζόλης θα πρέπει να διακοπεί. Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.3 και 4.5 για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους αιμορραγίας.

Λόγω της ανασταλτικής δράσης της σιλοσταζόλης στη συσσώρευση αιμοπεταλίων είναι δυνατό να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σε συνδυασμό με εγχείρηση (συμπεριλαμβανομένων λιγότερο επεμβατικών διαδικασιών όπως εξαγωγή οδόντων). Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε εκλεκτική επέμβαση και η αντιαιμοπεταλιακή δράση δεν είναι απαραίτητη, η σιλοσταζόλη πρέπει να διακοπεί 5 ημέρες πριν από την εγχείρηση.

Υπάρχουν σπάνιες ή πολύ σπάνιες αναφορές αιματολογικών ανωμαλιών που περιλαμβάνουν θρομβοκυττοπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότεροι ασθενείς ανέρρωσαν μετά τη διακοπή της σιλοσταζόλης. Ωστόσο, μερικές περιπτώσεις πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας είχαν μοιραία έκβαση.

Επιπρόσθετα με την αναφορά επεισοδίων αιμορραγίας και εύκολης δημιουργίας μώλωπα, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως τυχόν άλλα συμπτώματα που ενδέχεται επίσης να δηλώνουν την πρώιμη ανάπτυξη δυσκρασίας του αίματος όπως πυρεξία και πονόλαιμο. Πρέπει να εκτελείται γενική εξέταση αίματος εάν πιθανολογείται λοίμωξη ή εάν υπάρχει οποιαδήποτε άλλη κλινική ένδειξη δυσκρασίας του αίματος. Η σιλοσταζόλη πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν υπάρχει κλινική ή εργαστηριακή ένδειξη αιματολογικών ανωμαλιών.

Στην περίπτωση ασθενών που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή του CYP2C19, τα επίπεδα της σιλοσταζόλης στο πλάσμα εμφανίστηκαν αυξημένα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται μια δοσολογία σιλοσταζόλης των 50 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.5 για περαιτέρω πληροφορίες).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση σιλοσταζόλης με οποιονδήποτε άλλο παράγοντα που έχει τη δυνατότητα να μειώνει την πίεση του αίματος λόγω της πιθανότητας να υπάρχει αθροιστική υποτασική επίδραση με αντανακλαστική ταχυκαρδία. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.8.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση σιλοσταζόλης με οποιονδήποτε άλλο παράγοντα που αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.3 και 4.5*.*

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

Αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Η σιλοσταζόλη είναι ένας αναστολέας PDE III με αντιαιμοπεταλιακή δράση. Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα, η σιλοσταζόλη χορηγούμενη σε δοσολογία 150 mg δύο φορές την ημέρα για πέντε ημέρες δεν οδήγησε σε παράταση του χρόνου αιμορραγίας.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)

Η βραχυπρόθεσμη (≤ 4 ημέρες) συγχορήγηση ASA με σιλοσταζόλη έδειξε μια αύξηση 23-25% στην αναστολή της επαγόμενης από το ADP *ex vivo* συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε σύγκριση με το ASA μόνο.

Δεν υπήρχαν εμφανείς τάσεις προς μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λάμβαναν σιλοσταζόλη και ASA σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και ισοδύναμες δόσεις ASA.

Κλοπιδογρέλη και άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιλοσταζόλης και κλοπιδογρέλης δεν είχε επίδραση στον αριθμό αιμοπεταλίων, το χρόνο προθρομβίνης (PT) ή τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Όλα τα υγιή άτομα στη μελέτη είχαν μια παράταση του χρόνου αιμορραγίας με κλοπιδογρέλη μόνο και η ταυτόχρονη χορήγηση με σιλοσταζόλη δεν οδήγησε σε σημαντική πρόσθετη επίδραση στο χρόνο αιμορραγίας. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση σιλοσταζόλης με οποιοδήποτε φάρμακο που αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Απαιτείται προσοχή για την παρακολούθηση του χρόνου αιμορραγίας στα μεσοδιαστήματα. Η θεραπεία με σιλοσταζόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν δύο ή περισσότερους επιπρόσθετους αντιαιμοπεταλιακούς/αντιπηκτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.3).

Ένα υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας παρατηρήθηκε με τη συγχορήγηση κλοπιδογρέλης, ASA και σιλοσταζόλης στη δοκιμή CASTLE.

Από του στόματος αντιπηκτικά όπως βαρφαρίνη

Σε μια κλινική μελέτη μονής δόσης, δεν παρατηρήθηκε αναστολή του μεταβολισμού της βαρφαρίνης ή επίδραση στις παραμέτρους πήξης (PT, aPTT, χρόνος αιμορραγίας). Ωστόσο, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν σιλοσταζόλη μαζί με οποιονδήποτε αντιπηκτικό παράγοντα, και απαιτείται συχνή παρακολούθηση για τη μείωση της πιθανότητας αιμορραγίας.

Η θεραπεία με σιλοσταζόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν δύο ή περισσότερους επιπρόσθετους αντιαιμοπεταλιακούς/αντιπηκτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστολείς ενζύμου κυτοχρώματος P-450 (CYP)

Η σιλοσταζόλη μεταβολίζεται εκτενώς από ένζυμα CYP, ιδιαιτέρως από το CYP3A4 και το CYP2C19 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP1A2. Ο δεϋδρο-μεταβολίτης που έχει 4-7 φορές την ισχύ της σιλοσταζόλης στην αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, φαίνεται να σχηματίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Ο 4`-τρανς-υδροξυ μεταβολίτης, με ισχύ ενός πέμπτου της σιλοσταζόλης, φαίνεται να σχηματίζεται κυρίως μέσω του CYP2C19. Επομένως, τα φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4 (π.χ. μερικά μακρολίδια, αντιμυκητιασικά αζόλης, αναστολείς πρωτεάσης) ή το CYP2C19 (όπως αναστολείς αντλίας πρωτονίων, PPIs) αυξάνουν τη συνολική φαρμακολογική δράση κατά 32 και 42%, αντίστοιχα και θα μπορούσαν να έχουν τη δυνατότητα να ενισχύσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της σιλοσταζόλης. Κατά συνέπεια, για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή του CYP2C19 η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση σιλοσταζόλης με ερυθρομυκίνη (έναν αναστολέα του CYP3A4) 500 mg τρεις φορές την ημέρα οδήγησε σε αύξηση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της σιλοσταζόλης κατά 72%, συνοδευόμενη από 6% αύξηση στην AUC του δεϋδρο-μεταβολίτη και 119% αύξηση στην AUC του 4`-τρανς-υδροξυ μεταβολίτη.

Με βάση την AUC, η συνολική φαρμακολογική δράση της σιλοσταζόλης αυξάνει κατά 34% όταν συγχορηγείται με ερυθρομυκίνη. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η συνιστώμενη δόση της σιλοσταζόλης είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα παρουσία ερυθρομυκίνης και παρόμοιων παραγόντων (π.χ., κλαριθρομυκίνης).

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (ενός αναστολέα του CYP3A4) με σιλοσταζόλη οδήγησε σε 117% αύξηση στην AUC της σιλοσταζόλης, συνοδευόμενη από 15% μείωση στην AUC του δεϋδρο-μεταβολίτη και 87% αύξηση στην AUC του 4`-τρανς-υδροξυ μεταβολίτη. Με βάση την AUC, η συνολική φαρμακολογική δράση της σιλοσταζόλης αυξάνει κατά 35% όταν συγχορηγείται με κετοκοναζόλη. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η συνιστώμενη δόση της σιλοσταζόλης είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα παρουσία κετοκοναζόλης και παρόμοιων παραγόντων (π.χ., ιτρακοναζόλης).

Η χορήγηση σιλοσταζόλης με διλτιαζέμη (έναν ασθενή αναστολέα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση στην AUC της σιλοσταζόλης της τάξης του 44%, συνοδευόμενη από 4% αύξηση στην AUC του δεϋδρο-μεταβολίτη και 43% αύξηση στην AUC του 4`-τρανς-υδροξυ μεταβολίτη.

Με βάση την AUC, η συνολική φαρμακολογική δράση της σιλοσταζόλης αυξάνει κατά 19% όταν συγχορηγείται με διλτιαζέμη. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η χορήγηση μιας δόσης 100 mg σιλοσταζόλης με 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ (έναν αναστολέα του εντερικού CYP3A4) δεν είχε αξιοσημείωτη επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιλοσταζόλης. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Μια κλινικά σημαντική επίδραση στη σιλοσταζόλη εξακολουθεί να είναι δυνατή με μεγαλύτερες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ.

Η χορήγηση σιλοσταζόλης με ομεπραζόλη (έναν αναστολέα του CYP2C19) αύξησε την AUC της σιλοσταζόλης κατά 22%, συνοδευόμενη από 68% αύξηση στην AUC του δεϋδρο-μεταβολίτη και 36% μείωση στην AUC του 4`-τρανς-υδροξυ μεταβολίτη. Με βάση την AUC, η συνολική φαρμακολογική δράση αυξάνει κατά 47% όταν συγχορηγείται με ομεπραζόλη. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η συνιστώμενη δόση της σιλοσταζόλης είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα παρουσία ομεπραζόλης.

Υποστρώματα κυτοχρώματος P-450

Έχει καταδειχθεί ότι η σιλοσταζόλη αυξάνει την AUC της λοβαστατίνης (ευαίσθητο υπόστρωμα για το CYP3A4) και του β-υδροξυ οξέος της κατά 70%. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση σιλοσταζόλης με υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. σιζαπρίδη, αλοφαντρίνη, πιμοζίδη, παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας). Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης με στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4, για παράδειγμα σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και λοβαστατίνη.

Επαγωγείς κυτοχρώματος P-450

Η επίδραση των επαγωγέων των CYP3A4 και CYP2C19 όπως καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη και St. John’s wort στη φαρμακοκινητική της σιλοσταζόλης δεν έχει αξιολογηθεί. Η αντιαιμοπεταλιακή επίδραση μπορεί θεωρητικά να τροποποιηθεί και πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά όταν η σιλοσταζόλη συγχορηγείται με επαγωγείς των CYP3A4 και CYP2C19.

Σε κλινικές δοκιμές, το κάπνισμα (που επάγει το CYP1A2) μείωσε τις συγκεντρώσεις της σιλοσταζόλης στο πλάσμα κατά 18%.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση σιλοσταζόλης με οποιονδήποτε άλλο παράγοντα που έχει τη δυνατότητα να μειώνει την πίεση του αίματος λόγω της πιθανότητας να υπάρχει αθροιστική υποτασική επίδραση με αντανακλαστική ταχυκαρδία.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σιλοσταζόλης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Claudiasil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Η μεταφορά σιλοσταζόλης στο μητρικό γάλα έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα. Δεν είναι γνωστό εάν η σιλοσταζόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνητικά επιβλαβούς επίδρασης στο θηλάζον νεογέννητο από μια μητέρα που λαμβάνει θεραπεία, η χρήση του Claudiasil δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η σιλοσταζόλη δεν μετέβαλε τη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

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

Η σιλοσταζόλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και οι ασθενείς θαπρέπει να προειδοποιούνται να προσέχουν πριν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές ήταν κεφαλαλγία (σε > 30%), διάρροια και μη φυσιολογικά κόπρανα (σε > 15% η καθεμία). Αυτές οι αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας έντασης και ανακουφίζονταν ενίοτε με μείωση της δόσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα.

Οι συχνότητες αντιστοιχούν με:

Πολύ συχνές (≥1/10)

Συχνές (≥1/100 έως <1/10)

Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)

Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)

Πολύ σπάνιες (<1/10.000),

Mη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά θεωρούνται μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Συχνές | Εκχύμωση |
| Όχι συχνές | Αναιμία |
| Σπάνιες | Παράταση χρόνου αιμορραγίας, θρομβοκυτταραιμία |
| Μη γνωστές | Τάση αιμορραγίας, θρομβοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία, πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές | Αλλεργική αντίδραση |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Συχνές | Οίδημα (περιφερικό, προσώπου), ανορεξία |
| Όχι συχνές | Υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές | Άγχος |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ συχνές | Κεφαλαλγία |
| Συχνές | Ζάλη |
| Όχι συχνές | Αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα |
| Μη γνωστές | Πάρεση, υπαισθησία |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Μη γνωστές | Επιπεφυκίτιδα |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Μη γνωστές | Εμβοές |
| Καρδιακές διαταραχές | Συχνές | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, στηθάγχη, αρρυθμία, κοιλιακές εκτακτοσυστολές |
| Όχι συχνές | Έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, συγκοπή |
| Αγγειακές διαταραχές | Όχι συχνές | Αιμορραγία οφθαλμού, επίσταξη, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία μη καθοριζόμενη, ορθοστατική υπόταση |
| Μη γνωστές | Εξάψεις, υπέρταση, υπόταση, εγκεφαλική αιμορραγία, πνευμονική αιμορραγία, μυϊκή αιμορραγία, αιμορραγία αναπνευστικών οδών, υποδόρια αιμορραγία |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Συχνές | Ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα |
| Όχι συχνές | Δύσπνοια, πνευμονία, βήχας |
| Μη γνωστές | Διάμεση πνευμονία |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Πολύ συχνές | Διάρροια, μη φυσιολογικά κόπρανα |
| Συχνές | Ναυτία και έμετος, δυσπεψία, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος |
| Όχι συχνές | Γαστρίτιδα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Μη γνωστές | Ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ίκτερος |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Εξάνθημα, κνησμός |
| Μη γνωστές | Έκζεμα, δερματικά εξανθήματα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνίδωση |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Όχι συχνές | Μυαλγία |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Σπάνιες | Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία |
| Μη γνωστές | Αιματουρία, συχνουρία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνές | Θωρακικό άλγος, εξασθένιση |
| Όχι συχνές | Ρίγη, αίσθημα κακουχίας |
| Μη γνωστές | Πυρεξία, άλγος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Μη γνωστές | Αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος |

Μια αύξηση στη συχνότητα του αισθήματος παλμών και του περιφερικού οιδήματος παρατηρήθηκε όταν η σιλοσταζόλη συνδυάστηκε με άλλους αγγειοδιαστολείς που προκαλούν αντανακλαστική ταχυκαρδία π.χ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διϋδροπυριδίνης.

Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε ≥ 3% των ασθενών που υποβλήθηκε σε θεραπεία με σιλοσταζόλη ήταν η κεφαλαλγία. Άλλες συχνές αιτίες διακοπής περιελάμβαναν αίσθημα παλμών και διάρροια (αμφότερες 1,1%).

Η σιλοσταζόλη από μόνη τηςμπορεί να ενέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και ο κίνδυνος μπορεί να ενισχυθεί από συγχορήγηση με οποιονδήποτε άλλο παράγοντα με τέτοια δυνατότητα.

Ο κίνδυνος ενδοφθάλμιας αιμορραγίας μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με διαβήτη.

Μια αύξηση στη συχνότητα της διάρροιας και του αισθήματος παλμών έχει βρεθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων,Μεσογείων 284,GR-15562 Χολαργός, Αθήνα,Τηλ: + 30 21 32040380/337,Φαξ: + 30 21 06549585 ,Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Οι πληροφορίες σχετικά με την οξεία υπερδοσολογία σε ανθρώπους είναι περιορισμένες. Tα σημεία και τα συμπτώματα αναμένεται να είναι σοβαρή κεφαλαλγία, διάρροια, ταχυκαρδία και πιθανώς καρδιακές αρρυθμίες.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να παρέχεται υποστηρικτική αγωγή. Θα πρέπει να γίνεται κένωση στομάχου με πρόκληση εμέτου ή γαστρική πλύση, όπως είναι κατάλληλο.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, αναστολέας συσσώρευσης αιμοπεταλίων εκτός ηπαρίνης.

Κωδικός ATC: B01AC23

Από δεδομένα που παρήχθησαν σε εννέα ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (όπου 1.634 ασθενείς εκτέθηκαν σε σιλοσταζόλη), καταδείχθηκε ότι η σιλοσταζόλη βελτιώνει την ικανότητα άσκησης όπως κρίνεται από τις αλλαγές στην Απόλυτη Απόσταση Χωλότητας (ACD ή μέγιστη απόσταση βάδισης) και την Αρχική Απόσταση Χωλότητας (ICD**,** ή ελεύθερη πόνου απόσταση βάδισης) στη δοκιμασία κόπωσης. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, η σιλοσταζόλη 100 mg δύο φορές την ημέρα αυξάνει τη μέση ACD από 60,4 – 129,1 μέτρα, ενώ το εύρος της μέσης ICD αυξήθηκε από 47,3 – 93,6 μέτρα.

Μια μετα-ανάλυση που βασίστηκε στις σταθμισμένες μέσες διαφορές στις εννέα μελέτες έδειξε ότι υπήρχε σημαντική απόλυτη συνολική βελτίωση μετά τη γραμμή αναφοράςαπό την έναρξη της θεραπείας κατά 42 m στη μέγιστη απόσταση βάδισης (ACD) για τη σιλοσταζόλη 100 mg δύο φορές την ημέρα σε σχέση με τη βελτίωση που παρατηρήθηκε με εικονικό φάρμακο. Αυτό αντιστοιχεί σε μια σχετική βελτίωση 100% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση φάνηκε μικρότερη σε διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η σιλοσταζόλη έχει αγγειοδιασταλτική δράση και αυτό καταδείχθηκε σε μικρότερες μελέτες στον άνθρωπο όπου η ροή του αίματος στον αστράγαλο μετρήθηκε με πληθυσμογραφία τύπου strain gauge. Η σιλοσταζόλη αναστέλλει επίσης τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων σε αρουραίους και σε ανθρώπινα κύτταρα λείων μυών *in vitro*, και αναστέλλει την αντίδραση απελευθέρωσης από τα αιμοπετάλια του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια και του PF-4 σε ανθρώπινα αιμοπετάλια.

Οι μελέτες σε ζώα και στον άνθρωπο (*in vivo* και *ex vivo*) έδειξαν ότι η σιλοσταζόλη προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η αναστολή είναι αποτελεσματική έναντι ενός εύρους παραγόντων συσσώρευσης (περιλαμβανομένης της διατμητικής τάσης, του αραχιδονικού οξέος, του κολλαγόνου, της ADP και της αδρεναλίνης),στον άνθρωπο η αναστολή διαρκεί για έως και 12 ώρες και σε διακοπή της χορήγησης σιλοσταζόλης η αποκατάσταση της συσσώρευσης συμβαίνει εντός 48-96 ωρών, χωρίς υπερσυσσώρευση λόγω αναπήδησης (rebound). Οι επιδράσεις στα κυκλοφορούντα λιπίδια πλάσματος εξετάστηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν Cilostazole Galenica. Μετά από 12 εβδομάδες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το Cilostazole Galenica 100 mg δύο φορές την ημέρα οδήγησε σε μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 0,33 mmol/l (15%) και αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 0,10 mmol/l (10%).

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης IV διεξήχθη για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της σιλοσταζόλης, με εστίαση στη θνησιμότητα και την ασφάλεια. Συνολικά, 1.439 ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια υποβλήθηκαν σε αγωγή με σιλοσταζόλη ή εικονικό φάρμακο για έως και τρία χρόνια. Αναφορικά με τη θνησιμότητα, το παρατηρούμενο σε 36 μήνες ποσοστό συμβάντων κατά Kaplan-Meier για θανάτους με το φάρμακο της μελέτης με διάμεσο χρόνο στο φάρμακο της μελέτης 18 μήνες ήταν 5,6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 2,8 έως 8,4%) με σιλοσταζόλη και 6,8% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,9 έως 11,5%) με εικονικό φάρμακο. Η μακροπρόθεσμη αγωγή με σιλοσταζόλη δεν ανήγειρε ζητήματα ασφάλειας.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά από πολλαπλές δόσεις σιλοσταζόλης 100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο, η σταθεροποιημένη κατάσταση επετεύχθη εντός 4 ημερών.

Οι Cmax της σιλοσταζόλης και των κύριων κυκλοφορούντων μεταβολιτών της αυξάνουν λιγότερο από αναλογικά με αυξανόμενες δόσεις. Ωστόσο, η AUC για τη σιλοσταζόλη και τους μεταβολίτες της αυξάνει σχεδόν αναλογικά με τη δόση.

Η φαινόμενη ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της σιλοσταζόλης είναι 10,5 ώρες. Υπάρχουν δύο μείζονες μεταβολίτες, μια δεϋδρο-σιλοσταζόλη και μια 4’-τρανς-υδρόξυ σιλοσταζόλη, που και οι δύο έχουν παρόμοιες φαινόμενες ημιπεριόδους ζωής. Ο δεϋδρο-μεταβολίτης είναι 4-7 φορές δραστικότερος παράγοντας κατά της συσσώρευσης αιμοπεταλίων από ότι η μητρική ένωση και ο 4’-τρανς-υδροξυ μεταβολίτης είναι δραστικός κατά το ένα πέμπτο. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (όπως μετρώνται από την AUC) των δεϋδρο και 4`-τρανς-υδροξυ μεταβολιτών είναι ~41% και ~12% των συγκεντρώσεων της σιλοσταζόλης.

Η σιλοσταζόλη απομακρύνεται κυρίως με μεταβολισμό και επακόλουθη ουρική απέκκριση των μεταβολιτών. Tα κύρια ισοένζυμα που ενέχονται στο μεταβολισμό της είναι το κυτόχρωμα P-450 CYP3A4, σε μικρότερο βαθμό το CYP2C19 και σε ακόμα μικρότερο βαθμό το CYP1A2.

Η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ουρική (74%) με το υπόλοιπο να απεκκρίνεται στα κόπρανα. Δεν απεκκρίνεται στα ούρα μετρήσιμη ποσότητα αμετάβλητης σιλοσταζόλης, και λιγότερο από το 2% της δόσης απεκκρίνεται ως μεταβολίτης δεϋδρο-σιλοσταζόλης. Περίπου το 30% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως 4’-τρανς-υδροξυ μεταβολίτης. Tο υπόλοιπο απεκκρίνεται ως μεταβολίτες, κανένας εκ των οποίων δεν υπερβαίνει το 5% της συνολικής απέκκρισης.

Η σιλοσταζόλη δεσμεύεται κατά 95-98% με πρωτεΐνη, κυρίως με την αλβουμίνη. Ο δεϋδρο-μεταβολίτης και ο 4’-τρανς-υδροξυ μεταβολίτης δεσμεύονται με πρωτεΐνη κατά 97,4% και 66% αντιστοίχως.

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η σιλοσταζόλη επάγει τα ηπατικά μικροσωμιακά ένζυμα.

Η φαρμακοκινητική της σιλοσταζόλης και των μεταβολιτών της δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία ή το φύλο σε υγιή άτομα ηλικίας μεταξύ 50-80 ετών.

Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, το ελεύθερο κλάσμα σιλοσταζόλης ήταν κατά 27% υψηλότερο και αμφότερες οι Cmax και AUC ήταν κατά 29% και 39% χαμηλότερες αντίστοιχα από ότι σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η Cmax και η AUC του δεϋδρο-μεταβολίτη ήταν κατά 41% και 47% χαμηλότερες αντίστοιχα σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η Cmax και η AUC της 4’-τρανς-υδρόξυ σιλοσταζόλης ήταν κατά 173% και 209% μεγαλύτερες σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <25ml/min (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και επειδή η σιλοσταζόλη μεταβολίζεται εκτενώς από τα ηπατικά ένζυμα, το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η σιλοσταζόλη και διάφοροι μεταβολίτες της είναι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης III που καταστέλλουν την αποικοδόμηση του κυκλικού AMP, με αποτέλεσμα την αύξηση του cAMP σε μια ποικιλία ιστών συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων και των αιμοφόρων αγγείων. Όπως και άλλοι θετικοί ινότροποι και αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες, η σιλοσταζόλη προκάλεσε καρδιαγγειακές βλάβες σε σκύλους. Τέτοιες βλάβες δεν παρατηρήθηκαν σε αρουραίους ή πιθήκους και θεωρούνται ειδικές για το είδος. Η διερεύνηση του QTc σε σκύλους και πιθήκους δεν έδειξε παράταση μετά από χορήγηση σιλοσταζόλης ή μεταβολιτών της.

Οι μελέτες μεταλλαξιογένεσης ήταν αρνητικές για βακτηριακή μετάλλαξη γονιδίων, αποκατάσταση βακτηριακού DNA, μετάλλαξη γονιδίων κυττάρων θηλαστικών και χρωμοσωμικές ανωμαλίες μυελού των οστών *in vivo* σε ποντικούς. Σε *in vitro* δοκιμασίες σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων χάμστερ, η σιλοσταζόλη προκάλεσε ασθενή αλλά σημαντική αύξηση στη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκαν ασυνήθεις νεοπλασματικές εκβάσεις σε διετείς μελέτες καρκινογονόνου δράσης σε αρουραίους με από στόματος (διατροφικές) δόσεις έως 500 mg/kg/ημέρα, και σε ποντικούς με δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα.

Σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε δόση κατά τη διάρκεια της κύησης, μειώθηκαν τα βάρη των εμβρύων. Επιπρόσθετα, σε υψηλά επίπεδα δόσης παρατηρήθηκε μια αύξηση σε έμβρυα με εξωτερικές, σπλαχνικές και σκελετικές ανωμαλίες. Σε χαμηλότερα επίπεδα δόσης, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις οστεοποίησης. Η έκθεση σε προχωρημένο στάδιο της εγκυμοσύνης οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα θανάτων στα νεογνά και χαμηλότερα βάρη απογόνων. Σε κουνέλια παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα επιβράδυνσης της οστεοποίησης του στέρνου.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Άμυλο αραβοσίτου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ασβεστούχος καρμελλόζη

Υπρομελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά που περιέχουν 56 δισκία συσκευασμένα σε PVC/ Aluminium blisters.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

LIBYTEC ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Λ.ΚΗΦΙΣΙΑΣ 44, MONUMENTAL PLAZA-ΚΤΙΡΙΟ Α

15125 ΜΑΡΟΥΣΙ

ΤΗΛ. 210 9609960

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

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

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{MM/ΕΕΕΕ}>

<ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ>

<{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>