

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Librochar 2 mg/0,5 mg υπογλώσσια δισκία

Librochar 8 mg/2 mg υπογλώσσια δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Librochar 2 mg/0,5 mg: Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 2 mg βουπρενορφίνης (ως υδροχλωρική) και 0,5 mg ναλοξόνης (ως διυδρική υδροχλωρική).

Librochar 8 mg/2 mg: Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 8 mg βουπρενορφίνης (ως υδροχλωρική) και 2 mg ναλοξόνης (ως διυδρική υδροχλωρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Librochar 2 mg/0,5 mg: Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 44 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική)

Librochar 8 mg/2 mg: Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 175 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική)

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υπογλώσσιο δισκίο

Librochar 2 mg/0,5 mg: Λευκά προς καφετίζοντα, εξαγωνικά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, εγχαραγμένα με το «N2» στη μία πλευρά.

Librochar 8 mg/2 mg: Λευκά προς καφετίζοντα, εξαγωνικά, αμφίκυρτα δισκία των 10 mm, εγχαραγμένα με το «N8» στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης για εξάρτηση από οπιοειδή φάρμακα, εντός ενός πλαισίου ιατρικής, κοινωνικής και ψυχολογικής θεραπείας. Η πρόθεση του συστατικού της ναλοξόνης είναι να αποτρέψει την ενδοφλέβια κατάχρηση. Η θεραπεία προορίζεται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 15 ετών, οι οποίοι έχουν συμφωνήσει να λάβουν θεραπεία για εθισμό.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να υπόκειται στην επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της οπιοειδούς εξάρτησης/εθισμού.

*Απαραίτητες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από την έφοδο*

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται ο τύπος της οπιοειδούς εξάρτησης (δηλ. μακράς ή βραχείας δράσης οπιοειδές), το διάστημα από την τελευταία χρήση οπιοειδούς και ο βαθμός της οπιοειδούς εξάρτησης. Για την αποφυγή επιταχυνόμενης στέρησης, έφοδος με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη ή μόνο με βουπρενορφίνη θα πρέπει να λαμβάνεται όταν αντικειμενικά και σαφή σημεία στέρησης είναι εμφανή (καταδεικνύομενα με π.χ. βαθμολογία ενδεικτική ήπιας έως μέτριας στέρησης στην επικυρωμένη Κλινική Κλίμακα Στέρησης Οπιοειδών (COWS)).

- Για ασθενείς με εξάρτηση από ηρωίνη ή οπιοειδή βραχείας δράσης, η πρώτη δόση βουπρενορφίνης/ναλοξόνης θα πρέπει να λαμβάνεται όταν εμφανίζονται σημεία στέρησης, αλλά όχι σε λιγότερο από 6 ώρες αφότου ο ασθενής έκανε την τελευταία χρήση οπιοειδών.
- Για ασθενείς που λαμβάνουν μεθαδόνη, η δόση της μεθαδόνης πρέπει να μειώνεται σε ένα μέγιστο 30 mg/ημέρα πριν από την έναρξη της θεραπείας με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη. Κατά την έναρξη της θεραπείας με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο μεγάλος χρόνος ημισείας ζωής της μεθαδόνης. Η πρώτη δόση βουπρενορφίνης/ναλοξόνης θα πρέπει να λαμβάνεται όταν εμφανίζονται τα σημεία στέρησης, αλλά όχι σε λιγότερο από 24 ώρες αφότου ο ασθενής έκανε την

τελευταία χρήση μεθαδόνης. Η βουπρενορφίνη μπορεί να επιταχύνει τα συμπτώματα στέρησης σε ασθενείς εξαρτώμενους από τη μεθαδόνη.

### Δοσολογία

#### *Έναρξη της θεραπείας (έφοδος)*

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 15 ετών είναι ένα με δύο δισκία Libroxa 2 mg/0,5 mg. Ένα με δύο επιπλέον δισκία Libroxa 2 mg/0,5 mg μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον την ημέρα 1 με βάση τις ατομικές απαιτήσεις του ασθενή.

Κατά τη διάρκεια έναρξης της θεραπείας, συνιστάται ημερήσια εποπτεία της δοσολογίας, ώστε να διασφαλίζεται η σωστή υπογλώσσια τοποθέτηση της δόσης και να παρακολουθείται η αντίδραση του ασθενή στη θεραπεία με σκοπό την αποτελεσματική τιτλοποίηση της δόσης σύμφωνα με την κλινική κατάσταση.

#### *Προσαρμογή της δόσης και θεραπεία συντήρησης:*

Μετά την θεραπεία εφόδου την ημέρα 1, ο ασθενής θα πρέπει να σταθεροποιηθεί σε μια δόση συντήρησης κατά τη διάρκεια των επόμενων ημερών με τη σταδιακή προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με την κλινική κατάσταση του κάθε ασθενή. Η τιτλοποίηση της δόσης σε βήματα των 2-8 mg βουπρενορφίνης ρυθμίζεται ανάλογα με την επανεκτίμηση της κλινικής και ψυχολογικής κατάστασης του ασθενή, και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει μια μέγιστη εφάπαξ ημερήσια δόση των 24 mg βουπρενορφίνης.

#### *Λιγότερο από την ημερήσια δόση:*

Αφού επιτευχθεί μία ικανοποιητική σταθεροποίηση η συχνότητα της δόσης μπορεί να μειωθεί σε χορήγηση κάθε δεύτερη μέρα στο διπλάσιο της ατομικά ρυθμιζόμενης ημερήσιας δόσης. Για παράδειγμα, ένας ασθενής σταθεροποιημένος να λαμβάνει μία ημερήσια δόση των 8 mg βουπρενορφίνης μπορεί να λάβει 16 mg βουπρενορφίνης σε εναλλασσόμενες μέρες, χωρίς χορήγηση τις ενδιάμεσες ημέρες. Σε κάποιους ασθενείς, αφού έχει επιτευχθεί μία ικανοποιητική σταθεροποίηση, η συχνότητα της δόσης μπορεί να μειωθεί στις 3 φορές την εβδομάδα (για παράδειγμα τη Δευτέρα, την Τετάρτη και την Παρασκευή). Η δόση τη Δευτέρα και την Τετάρτη θα πρέπει να είναι διπλάσια της ατομικά ρυθμιζόμενης ημερήσιας δόσης και η δόση την Παρασκευή θα πρέπει να είναι τριπλάσια της ατομικά ρυθμιζόμενης ημερήσιας δόσης, χωρίς χορήγηση τις ενδιάμεσες ημέρες. Ωστόσο, η δόση που δίνεται σε οποιαδήποτε μέρα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 24 mg βουπρενορφίνης. Ασθενείς που απαιτούν μία τιτλοποιημένη ημερήσια δόση > 8 mg βουπρενορφίνης / ημέρα μπορεί να μη βρουν αυτό το σχήμα επαρκές.

#### *Τερματισμός της θεραπείας:*

Αφού επιτευχθεί μία ικανοποιητική σταθεροποίηση, εάν συμφωνεί ο ασθενής, η δόση μπορεί να μειωθεί σταδιακά σε μία χαμηλότερη δόση συντήρησης. Σε ορισμένες ευνοϊκές περιπτώσεις, η θεραπεία μπορεί να τερματιστεί. Η διαθεσιμότητα του υπογλώσσιου δισκίου σε δόσεις των 2 mg/0,5 mg και 8 mg/2 mg επιτρέπει μία πτωτική τιτλοποίηση της δόσης. Για ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν μία χαμηλότερη δόση βουπρενορφίνης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπογλώσσια δισκία βουπρενορφίνης των 0,4 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τον τερματισμό της θεραπείας λόγω του ενδεχομένου υποτροπής.

### Ειδικός πληθυσμός

#### *Άτομα μεγάλης ηλικίας*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς, ηλικίας άνω των 65 ετών, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας στην αρχική κατάσταση και τεκμηρίωση της κατάστασης της ιογενούς ηπατίτιδας συνιστώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς οι οποίοι είναι θετικοί για ιογενή ηπατίτιδα, που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5) ή/και έχουν

υπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, βρίσκονται σε κίνδυνο ταχέως εξελισσόμενης ηπατικής βλάβης. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Και οι δύο δραστικές ουσίες του Libroxar, η βουπρενορφίνη και η ναλοξόνη, μεταβολίζονται εκτεταμένως στο ήπαρ και τα επίπεδα στο πλάσμα βρέθηκαν να είναι υψηλότερα και για τη βουπρενορφίνη και για τη ναλοξόνη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επιταχυνόμενου συνδρόμου στέρησης από οπιοειδή, τοξικότητας ή υπερδοσολογίας που προκαλούνται από τα αυξημένα επίπεδα της ναλοξόνης και/ή βουπρενορφίνης.

Καθώς η φαρμακοκινητική της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης μπορεί να μεταβληθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνιστώνται χαμηλότερες αρχικές δόσεις και προσεκτική ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η βουπρενορφίνη/ναλοξόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Τροποποίηση της δόσης της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης δεν απαιτείται γενικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Οι γιατροί πρέπει να προειδοποιούν τους ασθενείς ότι η υπογλώσσια οδός είναι η μοναδική αποτελεσματική και ασφαλής οδός χορήγησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.4). Το δισκίο προορίζεται για τοποθέτηση κάτω από τη γλώσσα έως ότου διαλυθεί πλήρως. Οι ασθενείς δεν πρέπει να καταναλώνουν τροφές ή ποτά μέχρι να διαλυθεί πλήρως το δισκίο.

Η δόση αποτελείται από πολλαπλά δισκία Libroxar διαφορετικών περιεκτικοτήτων, τα οποία μπορούν να ληφθούν όλα την ίδια στιγμή ή σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η δεύτερη δόση λαμβάνεται αμέσως μόλις διαλυθεί η πρώτη δόση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη (στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Οξύς αλκοολισμός ή *τρομάδες παραλήρημα*.
- Ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών οπιοειδών (ναλτρεξόνη, ναλμεφένη) για τη θεραπεία εξάρτησης από αλκοόλ ή από οπιοειδή.

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

#### Κακή χρήση, κατάχρηση και εκτροπή

Η κακή χρήση ή κατάχρηση της βουπρενορφίνης παρουσιάζει ομοιότητες με άλλα οπιοειδή νόμιμα ή παράνομα. Ορισμένοι κίνδυνοι από την κακή χρήση και την κατάχρηση περιλαμβάνουν την υπερδοσολογία, την εξάπλωση των μεταδιδόμενων με το αίμα ιογενών ή εντοπισμένων και συστηματικών λοιμώξεων, την αναπνευστική καταστολή και την ηπατική βλάβη. Η κατάχρηση βουπρενορφίνης από άτομα πέραν των προοριζόμενων ασθενών ενέχει τον κίνδυνο καινούριων εθισμένων ατόμων σε φαρμακευτικές ουσίες, που χρησιμοποιούν τη βουπρενορφίνη ως το βασικό φάρμακο κατάχρησης, γεγονός που μπορεί να προκύψει αν το φάρμακο διανέμεται για παράνομη χρήση απευθείας από τον προοριζόμενο ασθενή ή αν το φαρμακευτικό προϊόν δεν προστατεύεται από τυχόν κλοπές.

Υπο-βέλτιστη θεραπεία με βουπρενορφίνη / ναλοξόνη μπορεί να παρακινήσει κακή χρήση φαρμάκου από τον ασθενή, οδηγώντας σε υπερδοσολογία ή εγκατάλειψη της θεραπείας. Ένας ασθενής ο οποίος υπο-

χορηγείται με βουπρενορφίνη / ναλοξόνη μπορεί να συνεχίσει να ανταποκρίνεται σε ανεξέλεγκτα συμπτώματα στέρησης με αυτο-θεραπεία με οπιοειδή, αλκοόλ ή άλλα κατασταλτικά-υπνωτικά όπως οι βενζοδιαζεπίνες.

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου κακής χρήσης, κατάχρησης και εκτροπής, οι γιατροί πρέπει να λαμβάνουν τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξης κατά τη συνταγογράφηση και τη διάθεση της βουπρενορφίνης, όπως η αποφυγή συνταγογράφησης πολλών συσκευασιών κατά τα πρώτα στάδια της θεραπείας, καθώς και η διενέργεια συχνών επισκέψεων κλινικής παρακολούθησης ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή.

Ο συνδυασμός βουπρενορφίνης και ναλοξόνης στο Libroxa προορίζεται για αποτροπή της κακής χρήσης και της κατάχρησης της βουπρενορφίνης. Η ενδοφλέβια ή ενδορρινική κακή χρήση του Libroxa αναμένεται να είναι λιγότερο πιθανή σε σχέση με την βουπρενορφίνη μόνο, αφού η παρουσία ναλοξόνης στο Libroxa μπορεί να επιταχύνει τη στέρηση σε άτομα εθισμένα στην ηρωίνη, τη μεθαδόνη ή άλλους ανταγωνιστές των οπιοειδών.

#### Αναπνευστική καταστολή

Έχει αναφερθεί ένας αριθμός περιπτώσεων θανάτων λόγω αναπνευστικής καταστολής, συγκεκριμένα, όταν η βουπρενορφίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες (βλ. παράγραφο 4.5) ή όταν η βουπρενορφίνη δεν χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης. Θάνατοι αναφέρθηκαν επίσης όσον αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση βουπρενορφίνης και άλλων καταστολέων, όπως το αλκοόλ ή άλλα οπιοειδή. Εάν χορηγηθεί βουπρενορφίνη σε ορισμένα άτομα μη εξαρτημένα από οπιοειδή, που δεν έχουν ανοχή στις επιδράσεις των οπιοειδών, μπορεί να προκύψει δυνητικά θανατηφόρος αναπνευστική καταστολή.

Αυτό το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με άσθμα ή αναπνευστική ανεπάρκεια [π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική καρδιά, μειωμένη αναπνευστική εφεδρεία, υποξία, υπερκαπνία, προϋπάρχουσα αναπνευστική καταστολή ή κυφοσκωλίωση (καμπύλωση της σπονδυλικής στήλης που οδηγεί σε δυνητική δύσπνοια)].

Η βουπρενορφίνη/ναλοξόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή, δυνητικά θανατηφόρο, αναπνευστική καταστολή σε παιδιά και μη εξαρτημένα άτομα, σε περίπτωση τυχαίας ή ηθελημένης κατάποσης. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να φυλάσσουν τις κυψέλες σε ασφαλές μέρος, να μην ανοίγουν ποτέ τις κυψέλες εκ των προτέρων, να τις φυλάσσουν σε θέση που δεν προσεγγίζουν τα παιδιά και άλλα άτομα που διαμένουν στο σπίτι, και να μην λαμβάνουν αυτό το φάρμακο ενώπιον παιδιών. Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης ή πιθανολογούμενης κατάποσης, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με ένα τμήμα επειγόντων περιστατικών.

#### Καταστολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Η βουπρενορφίνη/ναλοξόνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, ιδιαιτέρως όταν λαμβάνεται μαζί με αλκοόλ ή καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος (όπως ηρεμιστικά, κατασταλτικά ή υπνωτικά) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Εξάρτηση

Η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής στον μ-υποδοχέα των οπιοειδών και η χρόνια χορήγησή της δημιουργεί εξάρτηση οπιοειδούς τύπου. Μελέτες σε ζώα, καθώς και η κλινική εμπειρία, έχουν δείξει ότι η βουπρενορφίνη μπορεί να δημιουργήσει εξάρτηση, αλλά σε χαμηλότερο επίπεδο από ό,τι ένας πλήρης αγωνιστής, π.χ. η μορφίνη.

Δεν συνιστάται αιφνίδια διακοπή της θεραπείας, καθώς μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης, το οποίο μπορεί να είναι όψιμο.

#### Ηπατίτιδα και ηπατικά συμβάντα:

Περιπτώσεις οξείας ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί σε άτομα εξαρτημένα από οποιοσδήποτε τόσο στις κλινικές δοκιμές όσο και στις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία. Το φάσμα των ανωμαλιών κυμαίνεται από παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες έως αναφορές περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατικής νέκρωσης, ηπατονεφρικού συνδρόμου, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και θανάτου. Σε πολλές περιπτώσεις η παρουσία προϋπαρχουσών μιτοχονδριακών διαταραχών (γενετικών παθήσεων, ανωμαλιών των ηπατικών ενζύμων, λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή τον ιό της ηπατίτιδας C, κατάχρησης αλκοόλ, ανορεξίας, ταυτόχρονης χρήσης άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων) και η συνεχιζόμενη χρήση ενέσιμων ναρκωτικών μπορεί να έχουν έναν αιτιολογικό ή ενισχυτικό ρόλο. Αυτοί οι υποκείμενοι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από τη συνταγογράφηση βουπρενορφίνης/ναλοξόνης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όταν υπάρχει υποψία για ηπατικό γεγονός, απαιτείται περαιτέρω βιολογική και αιτιολογική εξέταση. Ανάλογα με τα ευρήματα, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να τερματιστεί προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφευχθούν τα συμπτώματα στέρησης και η επιστροφή στην παράνομη χρήση ναρκωτικών. Εάν συνεχιστεί η θεραπεία, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

#### Επιτάχυνση συνδρόμου στέρησης οπιοειδούς

Όταν ξεκινά τη θεραπεία με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη, ο γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει το προφίλ του μερικού αγωνιστή της βουπρενορφίνης και ότι μπορεί να επιταχύνει τη στέρηση στους εξαρτώμενους από τα οπιοειδή ασθενείς, ιδιαίτερα αν χορηγηθεί σε λιγότερο από 6 ώρες μετά την τελευταία χρήση ηρωίνης ή άλλων οπιοειδών βραχείας δράσης ή αν χορηγηθεί σε λιγότερο από 24 ώρες μετά την τελευταία δόση μεθαδόνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την περίοδο μετάβασης από τη βουπρενορφίνη ή τη μεθαδόνη στη βουπρενορφίνη/ναλοξόνη, από τη στιγμή που έχουν αναφερθεί συμπτώματα στέρησης. Για την αποφυγή επιταχυνόμενης στέρησης, θα πρέπει να γίνεται έφοδος με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη όταν αντικειμενικά και σαφή σημεία στέρησης είναι εμφανή (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα συμπτώματα στέρησης μπορούν επίσης να συσχετισθούν με υποβέλτιστη δόση.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το αποτέλεσμα της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της βουπρενορφίνης και της ναλοξόνης αξιολογήθηκε σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Επειδή τόσο η βουπρενορφίνη όσο και η ναλοξόνη μεταβολίζονται εκτεταμένως, τα επίπεδα στο πλάσμα βρέθηκαν να είναι υψηλότερα και για τη βουπρενορφίνη και για τη ναλοξόνη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μετά από εφάπαξ χορήγηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επιταχυνόμενου συνδρόμου στέρησης οπιοειδούς, τοξικότητας ή υπερδοσολογίας που προκαλούνται από αυξημένα επίπεδα της ναλοξόνης και/ή της βουπρενορφίνης. Τα Librozar υπογλώσσια δισκία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3 και 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια η χρήση της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης αντενδείκνυται.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απομάκρυνση μπορεί να παραταθεί, δεδομένου ότι 30% της χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται μέσω της νεφρικής οδού. Οι μεταβολίτες της βουπρενορφίνης συσσωρεύονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

#### Χρήση σε εφήβους (Ηλικία 15-<18)

Λόγω της έλλειψης δεδομένων σε εφήβους (ηλικία 15-<18), οι ασθενείς αυτής της ηλικιακής κατηγορίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία.

#### Αναστολείς του CYP 3A

Φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις βουπρενορφίνης. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης βουπρενορφίνης/ναλοξόνης. Η τιτλοποίηση της

δόσης βουπρενορφίνης/ναλοξόνης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να γίνει προσεκτικά καθώς μία μειωμένη δόση μπορεί να είναι επαρκής σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Γενικές προειδοποιήσεις σχετικά με τη χορήγηση οπιοειδών

Τα οπιοειδή ενδέχεται να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση σε περιπατητικούς ασθενείς.

Τα οπιοειδή ενδέχεται να προκαλέσουν αύξηση της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η οποία μπορεί να επιφέρει επιληπτικές κρίσεις. Επομένως, τα οπιοειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με κάκωση της κεφαλής, ενδοκρανιακές βλάβες, άλλες περιπτώσεις κατά τις οποίες μπορεί να εμφανίζεται αυξημένη πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

Τα οπιοειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με υπόταση, υπερτροφία του προστάτη ή στένωση της ουρήθρας.

Η επαγόμενη από τα οπιοειδή μύση, οι αλλαγές του επιπέδου συνείδησης ή οι αλλαγές στην αντίληψη του άλγους ως σύμπτωμα πάθησης μπορεί να επηρεάσουν την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς ή να στρεβλώσουν τη διάγνωση ή την κλινική πορεία μιας συνυπάρχουσας νόσου.

Τα οπιοειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μυξοίδημα, υποθυρεοειδισμό ή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (π.χ. νόσος του Addison).

Έχει αποδειχθεί ότι τα οπιοειδή αυξάνουν την εσωτερική πίεση του χοληφόρου πόρου και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της χοληφόρου οδού.

Τα οπιοειδή θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ηλικιωμένους ή εξασθενημένους ασθενείς. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση των επιδράσεων των οπιοειδών, βάσει της εμπειρίας με τη μορφίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Librochar περιέχει λακτόζη.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

Librochar δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με:

- αλκοολούχα ποτά ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλκοόλ, καθώς το αλκοόλ αυξάνει την κατασταλτική δράση της βουπρενορφίνης (βλ. παράγραφο 4.7).

Το Librochar θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά όταν συγχρηγείται με:

- βενζοδιαζεπίνες: Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο λόγω της αναπνευστικής καταστολής κεντρικής προέλευσης (από το κεντρικό νευρικό σύστημα). Για αυτό, οι δόσεις πρέπει να είναι περιορισμένες και αυτός ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κίνδυνος κακής χρήσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι είναι εξαιρετικά επικίνδυνη η αυτοχορήγηση μη συνταγογραφημένων βενζοδιαζεπινών κατά τη λήψη του συγκεκριμένου προϊόντος και πρέπει επίσης να γνωρίζουν ότι η χρήση βενζοδιαζεπινών παράλληλα με αυτό το προϊόν θα πρέπει να γίνεται μόνο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού τους (βλ. παράγραφο παράγραφο 4.4).
- άλλους καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, άλλα παράγωγα των οπιοειδών (π.χ μεθαδόνη, αναλγητικά και αντιβηχικά), ορισμένα αντικαταθλιπτικά, κατασταλτικούς ανταγωνιστές των H<sub>1</sub>-υποδοχέων, βαρβιτουρικά, άλλα αγχολυτικά εκτός των βενζοδιαζεπινών, νευροληπτικά, κλονιδίνη και σχετικές ουσίες: αυτοί οι συνδυασμοί αυξάνουν την καταστολή του κεντρικού

νευρικού συστήματος. Το μειωμένο επίπεδο εγρήγορσης μπορεί να καταστήσει επικίνδυνη την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών.

- Επιπλέον, η επίτευξη επαρκούς αναλγησίας ενδέχεται να είναι δύσκολη κατά τη χορήγηση ενός πλήρους αγωνιστή οπιοειδών σε ασθενείς που λαμβάνουν βουπρενορφίνη/ναλοξόνη. Επομένως, υπάρχει η δυνατότητα υπερδοσολογίας με έναν πλήρη αγωνιστή, κυρίως όταν επιχειρείται η υπέρσχυση έναντι των επιδράσεων μερικού αγωνιστή της βουπρενορφίνης ή όταν παρατηρείται μείωση των επιπέδων βουπρενορφίνης στο πλάσμα.
- Ναλτρεξόνη και ναλμεφένη που είναι ανταγωνιστές οπιοειδών που μπορεί να αναστείλουν τις φαρμακολογικές επιδράσεις της βουπρενορφίνης. Η συγχορήγηση κατά τη θεραπεία με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη αντενδεικνύεται λόγω της δυνητικά επικίνδυνης αλληλεπίδρασης που ενδέχεται να επιταχύνει την αιφνίδια εμφάνιση παρατεταμένων και έντονων συμπτωμάτων συνδρόμου στέρησης οπιοειδούς (βλ. παράγραφο 4.3).
- Αναστολείς του CYP3A4: Μία μελέτη αλληλεπίδρασης της βουπρενορφίνης με κετοконаζόλη (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη) της βουπρενορφίνης (περίπου 50 % και 70 % αντιστοίχως) και, σε μικρότερη έκταση, της νορβουπρενορφίνης. Ασθενείς που λαμβάνουν Libroxa πρέπει να παρακολουθούνται στενά, και μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης, εάν συνδυαστεί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αναστολείς πρωτεασών, όπως ριτοναβίρη, νελφιναβίρη ή ινδιναβίρη ή αντιμυκητιασικά τύπου αζολών όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη, μακρολιδικά αντιβιοτικά).
- Επαγωγείς του CYP3A4: Η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 με βουπρενορφίνη μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της βουπρενορφίνης στο πλάσμα, οδηγώντας δυνητικά σε υποβέλτιστη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή με βουπρενορφίνη. Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν βουπρενορφίνη/ναλοξόνη να παρακολουθούνται στενά σε περίπτωση συγχορήγησης επαγωγέων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη). Η δόση της βουπρενορφίνης ή του επαγωγέα του CYP3A4 ενδέχεται να χρειάζεται αντιστοιχη προσαρμογή.
- Η συγχορήγηση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση των επιδράσεων των οπιοειδών, βάσει της εμπειρίας με τη μορφίνη.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Libroxa σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Προς το τέλος της εγκυμοσύνης, η βουπρενορφίνη μπορεί να επάγει αναπνευστική καταστολή στο νεογνό ακόμα και μετά από μια μικρή περίοδο χορήγησης. Μακροχρόνια χορήγηση βουπρενορφίνης κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης στο νεογνό (π.χ. υπέρταση, νεογνικό τρόμο, νεογνική υπερδιέγερση, μυοκλονικούς σπασμούς ή σπασμούς). Γενικά, η εμφάνιση του συνδρόμου καθυστερεί αρκετές ώρες έως αρκετές ημέρες μετά τη γέννηση.

Λόγω του μεγάλου χρόνου ημισείας ζωής της βουπρενορφίνης, το ενδεχόμενο παρακολούθησης του νεογνού για αρκετές ημέρες θα πρέπει να εξετάζεται κατά το τέλος της εγκυμοσύνης, για να αποτραπεί ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής ή συνδρόμου στέρησης σε νεογνά.

Επιπλέον, η χρήση βουπρενορφίνης/ναλοξόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να εκτιμάται από τον ιατρό. Η βουπρενορφίνη/ναλοξόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον εφόσον το δυνητικό όφελος υπερέχει του δυνητικού κινδύνου για το έμβryo.



### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ναλοξόνη απεκκρίνεται στο (ανθρώπινο) μητρικό γάλα. Η βουπρενορφίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο (ανθρώπινο) μητρικό γάλα. Στους επίμυες η βουπρενορφίνη βρέθηκε να αναστέλλει τη γαλουχία. Συνεπώς, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Libroxar.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει μείωση της γυναικείας γονιμότητας σε περίπτωση υψηλών δόσεων (συστηματική έκθεση > 2,4 φορές από την ανθρώπινη έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 24 mg βουπρενορφίνης, βάση της AUC). Βλ. παράγραφο 5.3.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η βουπρενορφίνη/ναλοξόνη έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων όταν χορηγείται σε ασθενείς εξαρτημένους από οπιοειδή. Αυτό το προϊόν μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, ζάλη ή διαταραγμένη σκέψη, ιδιαίτερα κατά την έφοδο της θεραπείας και κατά τη ρύθμιση της δόσης. Εάν λαμβάνεται μαζί με αλκοόλ ή καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι πιο έντονο (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για την οδήγηση ή χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων, σε περίπτωση που η βουπρενορφίνη / ναλοξόνη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά τους να πραγματοποιούν τέτοιες δραστηριότητες.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη χαρακτηριστικών ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία και αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια πιλοτικών κλινικών δοκιμών ήταν δυσκοιλιότητα και αυτές που σχετίστηκαν με συμπτώματα στέρησης (π.χ. αύπνια, κεφαλαλγία, ναυτία, υπερίδρωση και άλγος). Ορισμένες αναφορές επιληπτικών κρίσεων, εμετών, διάρροιας και αυξημένης τιμές των ελέγχων ηπατικής λειτουργίας θεωρήθηκαν σοβαρές.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε βασικές κλινικές δοκιμές, στις οποίες 342 στους 472 ασθενείς (72,5 %) παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η συχνότητα των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθεται παρακάτω καθορίζεται με την χρήση των ακόλουθων συμβάσεων:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και στη μετεγκριτική παρακολούθηση της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης**

| Κατηγορία οργανικού συστήματος                           | Πολύ συχνές | Συχνές                                      | Όχι συχνές   | Μη γνωστές |
|--|-------------|---|--|------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                               |             | Γρίπη<br>Λοίμωξη<br>Φαρυγγίτιδα<br>Ρινίτιδα | Λοίμωξη του ουροποιητικού<br>Λοίμωξη του κόλπου            |            |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |             |   | Αναιμία<br>Λευκοκυττάρωση<br>Λευκοπενία<br>Λεμφαδενοπάθεια |            |

|  |                         |  |  |   |
|--|-------------------------|--|--|---|
|  |                         |  | Θρομβοπενία  |   |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                 |                         |  | Υπερευαισθησία   | Αναφυλακτική καταπληξία                 |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                               |                         |  | Μειωμένη όρεξη<br>Υπεργλυκαιμία<br>Υπερλιπιδαιμία<br>Υπογλυκαιμία  |   |
| Ψυχιατρικές διαταραχές   | Αϋπνία                  | Άγχος<br>Κατάθλιψη<br>Μειωμένη γενετήσια ορμή<br>Νευρικότητα<br>Σκέψη μη φυσιολογική | Ανώμαλα όνειρα<br>Διέγερση<br>Απάθεια<br>Αποπροσωποποίηση<br>Φαρμακευτική εξάρτηση<br>Ευφορική συναισθηματική διάθεση<br>Εχθρότητα | Ψευδαισθήσεις                           |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Κεφαλαλγία              | Ημικρανία<br>Ζάλη<br>Υπέρταση<br>Παραίσθησία<br>Υπνηλία                              | Αμνησία<br>Επιληπτικός σπασμός<br>Υπερκινησία<br>Διαταραχή λόγου<br>Τρόμος   | Ηπατική εγκεφαλοπάθεια<br>συγκοπή       |
| Οφθαλμικές διαταραχές  |                         | Αμβλυωπία<br>Δακρυϊκή διαταραχή  | Επιπεφυκίτιδα<br>Μύση  |   |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                                   |                         |  |  | Ίλιγγος                                 |
| Καρδιακές διαταραχές   |                         |  | Στηθάγχη<br>Βραδυκαρδία<br>Έμφραγμα του μυοκαρδίου<br>Αίσθημα παλμών<br>Ταχυκαρδία   |   |
| Αγγειακές διαταραχές   |                         | Υπέρταση<br>Αγγειοδιαστολή   | Υπόταση  | Ορθοστατική υπόταση                     |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου |                         | Βήχας  | Άσθμα<br>Δύσπνοια<br>Χασμουρητό  | Βρογχόσπασμος<br>Αναπνευστική καταστολή |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού  | Δυσκοιλιότητα<br>Ναυτία | Κοιλιακό άλγος<br>Διάρροια<br>Δυσπεψία<br>Μετεωρισμός<br>Έμετος                      | Εξέλκωση του στόματος<br>Αποχρωματισμός της γλώσσας  |   |

|   |                   |   |  |   |
|---|-------------------|---|--|---|
| <i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>                          |                   |   |  | Ηπατίτιδα<br>Οξεία ηπατίτιδα<br>Ίκτερος<br>Ηπατική νέκρωση<br>Ηπατονεφρικό σύνδρομο |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού</i>                      | Υπερίδρωση        | Κνησμός<br>Εξάνθημα<br>Κνίδωση  | Ακμή<br>Αλωπεκία<br>Αποφολιδωτική δερματίτιδα<br>Ξηροδερμία<br>Όγκος δέρματος  |   |
| <i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i> |                   | Οσφυαλγία<br>Αρθραλγία<br>Μυϊκές κράμπες<br>Μυαλγία                                     | Αρθρίτιδα  |   |
| <i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>                     |                   | Μη φυσιολογικά ούρα   | Λευκωματινουρία<br>Δυσουρία<br>Αιματουρία<br>Νεφρολιθίαση<br>Κατακράτηση ούρων |   |
| <i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>          |                   | Στυτική δυσλειτουργία   | Αμηνόρροια<br>Διαταραχή εκσπερμάτισης<br>Μηνορραγία<br>Μητρορραγία             |   |
| <i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>            | Σύνδρομο στέρησης | Αδυναμία<br>Θωρακικό άλγος<br>Ρίγη<br>Πυρεξία<br>Κακουχία<br>Άλγος<br>Περιφερικό οίδημα | Υποθερμία  | Σύνδρομο στέρησης στο νεογνό (βλ. παράγραφο 4.6)                                    |
| <i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>   |                   | Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας<br>Μείωση του βάρους                     | Κρεατίνη του αίματος αυξημένη  | Αυξημένες τρανσαμινάσες   |
| <i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>     |                   | Κάκωση  | Θερμοπληξία  |   |

### **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Σε περιπτώσεις ενδοφλέβιας κακής χρήσης ουσιών, κάποιες ανεπιθύμητες δράσεις αποδίδονται στην πράξη της κακής χρήσης παρά στο φαρμακευτικό προϊόν και περιλαμβάνουν τοπικές αντιδράσεις, μερικές φορές

σηπτικές (απόστημα, κυτταρίτιδα), και δυνητικά σοβαρή οξεία ηπατίτιδα, καθώς και άλλες οξείες λοιμώξεις, όπως πνευμονία και ενδοκαρδίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), έχουν αναφερθεί. Σε ασθενείς που εμφανίζονται με έντονη φαρμακευτική εξάρτηση, η αρχική χορήγηση βουπρενορφίνης μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης παρόμοιο με αυτό που σχετίζεται με τη ναλοξόνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

#### **Ελλάδα**

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

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Το σημαντικότερο σύμπτωμα που απαιτεί παρέμβαση σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι η αναπνευστική καταστολή που προκύπτει από την καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, διότι μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανακοπή και θάνατο. Τα σημεία υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν υπνηλία, αμβλυωπία, μύση, υπόταση, ναυτία, έμεση και/ή διαταραχές της ομιλίας.

### Διαχείριση

Θα πρέπει να καθιερωθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της στενής παρακολούθησης της αναπνευστικής και καρδιακής κατάστασης του ασθενή. Θα πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία της αναπνευστικής καταστολής και να ακολουθούνται τα καθιερωμένα μέτρα εντατικής θεραπείας. Πρέπει να εξασφαλίζεται η διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών και η υποβοηθούμενος ή ελεγχόμενος αερισμός (αναπνοή) του ασθενή. Ο ασθενής θα πρέπει να μεταφέρεται σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμοι πλήρεις εξοπλισμοί ανάνηψης.

Εάν ο ασθενής κάνει έμετο, πρέπει να δίνεται προσοχή για την αποφυγή εισρόφησης του εμέτου.

Συνιστάται η χρήση ενός ανταγωνιστή των οπιοειδών (δηλ., ναλοξόνη), παρά τη μέτρια επίδραση που μπορεί να έχει στην αναστροφή των αναπνευστικών συμπτωμάτων της βουπρενορφίνης συγκριτικά με τις επιδράσεις του στους πλήρως αγωνιστικούς παράγοντες των οπιοειδών.

Σε περίπτωση χρήσης της ναλοξόνης, η μακρά διάρκεια δράσης της βουπρενορφίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν καθορίζεται η διάρκεια της θεραπείας και η ιατρική επιτήρηση που απαιτείται για

να αναστραφούν οι επιδράσεις μίας υπερδοσολογίας. Η κάθαρση της ναλοξόνης είναι ταχύτερη από την κάθαρση της βουπρενορφίνης, επιτρέποντας την επανεμφάνιση συμπτωμάτων υπερδοσολογίας της βουπρενορφίνης, τα οποία ήταν προηγουμένως υπό έλεγχο, επομένως μπορεί να απαιτείται συνεχής έγχυση. Εάν δεν είναι δυνατή η έγχυση, ενδέχεται να απαιτείται επαναληπτική χορήγηση δόσεων ναλοξόνης. Οι αρχικές δόσεις ναλοξόνης μπορούν να κυμαίνονται έως τα 2 mg και να επαναλαμβάνονται ανά 2-3 λεπτά μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τη δόση έναρξης των 10 mg. Οι ρυθμοί της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης θα πρέπει να τιτλοποιούνται σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε εθιστικές διαταραχές, κωδικός ATC: N07BC51.

#### Μηχανισμός δράσης

Η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής/ανταγωνιστής των οπιοειδών, ο οποίος δεσμεύεται στους  $\mu$  και  $\kappa$  (κάππα) οπιοειδείς υποδοχείς του εγκεφάλου. Η δράση της στη θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή αποδίδεται στις βραδέως αναστρέψιμες ιδιότητές της με τους  $\mu$ -υποδοχείς των οπιοειδών, οι οποίες μετά από ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα, μπορεί να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη των εθισμένων ασθενών για ναρκωτικές ουσίες.

Οι μεγαλύτερες επιδράσεις των αγωνιστών των οπιοειδών παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών φαρμακολογικών μελετών σε άτομα εξαρτώμενα από τα οπιοειδή.

Η ναλοξόνη είναι ένας ανταγωνιστής στους  $\mu$ -υποδοχείς των οπιοειδών. Όταν χορηγείται από του στόματος ή υπογλώσσια σε συνήθεις δόσεις σε ασθενείς που εμφάνισαν στέρηση από τα οπιοειδή, η ναλοξόνη επιδεικνύει μικρή ή καθόλου φαρμακολογική επίδραση, λόγω του σχεδόν πλήρους μεταβολισμού της πρώτης δόσης. Ωστόσο, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως σε άτομα εξαρτώμενα από οπιοειδή, η παρουσία της ναλοξόνης στο Libroxar δημιουργεί έντονες επιδράσεις ανταγωνισμού των οπιοειδών και στέρηση από οπιοειδή, και έτσι αποτρέπει την ενδοφλέβια κατάχρηση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη βουπρενορφίνη/ναλοξόνη αντλούνται πρωτίστως από μία κλινική δοκιμή διάρκειας ενός έτους που περιλαμβάνει μία 4 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, σύγκριση της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης, της βουπρενορφίνης και δισκίων εικονικού φαρμάκου, ακολουθούμενη από μία μελέτη ασφάλειας 48 εβδομάδων της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης. Σε αυτήν τη δοκιμή, 326 άτομα εθισμένα στην ηρωίνη καταναμήθηκαν τυχαία είτε σε βουπρενορφίνη/ναλοξόνη 16 mg ανά ημέρα, 16 mg βουπρενορφίνης ανά ημέρα ή σε δισκία εικονικού φαρμάκου. Για τα τυχαιοποιημένα άτομα σε οποιαδήποτε ενεργή θεραπεία, η δοσολογία ξεκίνησε με ένα δισκίο βουπρενορφίνης των 8 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενο από 16 mg (δύο δισκία των 8 mg) βουπρενορφίνης την Ημέρα 2. Την Ημέρα 3, αυτοί που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βουπρενορφίνη/ναλοξόνη άλλαξαν σε δισκίο συνδυασμού. Τα άτομα παρακολουθούνταν καθημερινά στην κλινική (Δευτέρα έως και Παρασκευή) για τη δοσολογία και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας. Για τα Σαββατοκύριακα παρέχονταν δόσεις για το σπίτι. Η κύρια μελέτη σύγκρισης είχε σκοπό να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της βουπρενορφίνης και της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης ατομικά έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό από δείγματα ούρων τρεις φορές την εβδομάδα, τα οποία ήταν αρνητικά για οπιοειδή εκτός μελέτης, ήταν στατιστικά υψηλότερο και τόσο για τη βουπρενορφίνη/ναλοξόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,0001$ ) όσο και για τη βουπρενορφίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,0001$ ).

Σε μία διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, μελέτη παράλληλων ομάδων που συνέκρινε αιθανολικό διάλυμα βουπρενορφίνης με έναν πλήρη αγωνιστή ενεργού ελέγχου, 162 άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το αιθανολικό υπογλώσσιο διάλυμα βουπρενορφίνης στα 8 mg/ημέρα (μία δόση που είναι περίπου συγκρίσιμη με μία δόση 12 mg/ημέρα βουπρενορφίνης/ναλοξόνης) ή δύο σχετικά χαμηλές δόσεις ενεργού

ελέγχου, μία από τις οποίες ήταν αρκετά χαμηλή ώστε να χρησιμεύει σαν μία εναλλακτική του εικονικού φαρμάκου, κατά τη διάρκεια μίας φάσης εφόδου 3 έως 10 ημερών, μίας φάσης συντήρησης 16 εβδομάδων και μίας φάσης αποτοξίνωσης 7 εβδομάδων. Η βουπρενορφίνη τιτλοποιήθηκε στη δόση συντήρησης έως την Ημέρα 3. Οι δόσεις ενεργού ελέγχου τιτλοποιήθηκαν πιο σταδιακά. Με βάση τη διατήρηση στη θεραπεία και το ποσοστό δειγμάτων ούρων ληφθέντων τρεις φορές την εβδομάδα, τα οποία ήταν αρνητικά για οπιοειδή εκτός μελέτης, η βουπρενορφίνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική απ' ό,τι η χαμηλή δόση ελέγχου, στο να κρατάει τους εθισμένους στην ηρωίνη στην θεραπεία και στο να μειώνει τη χρήση των οπιοειδών ενόσω βρίσκονται σε θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα της βουπρενορφίνης, 8 mg ανά ημέρα, ήταν παρόμοια με αυτή της μέτριας δόσης ενεργού ελέγχου, αλλά η ισοδυναμία δεν καταδείχθηκε.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Βουπρενορφίνη

#### *Απορρόφηση:*

Η βουπρενορφίνη, όταν λαμβάνεται από του στόματος, υφίσταται μεταβολισμό πρώτης δόδου με N-απαλκυλίωση και γλυκουρονική σύζευξη στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ. Συνεπώς η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος από την από του στόματος οδό είναι ακατάλληλη.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 90 λεπτά μετά την υπογλώσσια χορήγηση. Τα επίπεδα της βουπρενορφίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν με την υπογλώσσια δόση της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης. Και η  $C_{max}$  και η AUC της βουπρενορφίνης αυξήθηκαν με την αύξηση της δόσης (στο εύρος των 4-16 mg), παρόλο που η αύξηση ήταν μικρότερη αναλογικά με τη δόση.

| Φαρμακοκινητική παράμετρος  | Βουπρενορφίνη 4 mg | Βουπρενορφίνη 8 mg | Βουπρενορφίνη 16 mg |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| $C_{max}$ ng/ml             | 1,84 (39)          | 3,0 (51)           | 5,95 (38)           |
| AUC <sub>0-48 h</sub> ng/ml | 12,52 (35)         | 20,22 (43)         | 34,89 (33)          |

#### *Κατανομή*

Η απορρόφηση της βουπρενορφίνης ακολουθείται από μία φάση ταχείας κατανομής (κατανομή χρόνου ημισείας ζωής από 2 έως 5 ώρες).

#### *Βιομετασχηματισμός και απομάκρυνση*

Η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται μέσω 14-N-απαλκυλίωσης και γλυκουρονικής σύζευξης του αρχικού μορίου και του απαλκυλιωμένου μεταβολίτη. Κλινικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι το CYP3A4 είναι υπεύθυνο για τη N-απαλκυλίωση της βουπρενορφίνης. Η N-απαλκυλιωμένη βουπρενορφίνη είναι ένας αγωνιστής των μ-υποδοχέων των οπιοειδών, με ασθενή ενδογενή δράση.

Η απομάκρυνση της βουπρενορφίνης είναι δι- ή τρι-εκθετική και έχει ένα μέσο χρόνο ημισείας ζωής από το πλάσμα 32 ωρών.

Η βουπρενορφίνη απομακρύνεται με τα κόπρανα, μέσω αποβολής από τη χολή των συζευγμένων με γλυκουρονίδια μεταβολιτών (70 %), η υπόλοιπη απομακρύνεται με τα ούρα.

#### Ναλοξόνη

#### *Απορρόφηση και κατανομή*

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ναλοξόνη κατανέμεται ταχέως (χρόνος ημισείας ζωής κατανομής ~ 4 λεπτά). Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ναλοξόνη είναι ελάχιστα ανιχνεύσιμη στο πλάσμα μετά την υπογλώσσια χορήγηση βουπρενορφίνης/ναλοξόνης, οι συγκεντρώσεις ναλοξόνης στο πλάσμα είναι χαμηλές και μειώνονται ταχέως.

### Βιομετασχηματισμός

Το φαρμακευτικό προϊόν μεταβολίζεται στο ήπαρ, κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης και αποβάλλεται στα ούρα. Η ναλοξόνη έχει ένα μέσο χρόνο ημισείας ζωής από το πλάσμα 1,2 ωρών.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Άτομα μεγάλης ηλικίας

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απομάκρυνση διαδραματίζει έναν σχετικά μικρό ρόλο (~30 %) στη συνολική κάθαρση της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης. Δεν απαιτείται μεταβολή της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία, αλλά συνιστάται προσοχή, όταν χορηγείται σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το αποτέλεσμα της ηπατικής βλάβης στη φαρμακοκινητική της βουπρενορφίνης και ναλοξόνης αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Ο Πίνακας 3 συγκεντρώνει τα αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη στην οποία η έκθεση μετά από εφάπαξ χορήγηση βουπρενορφίνης/ναλοξόνης 2,0/0,5mg υπογλώσσιου δισκίου καθορίστηκε σε υγιείς εθελοντές και σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

| <b>Πίνακας 3. Αποτέλεσμα της ηπατικής δυσλειτουργίας στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βουπρενορφίνης και της ναλοξόνης μετά από χορήγηση του συνδυασμού βουπρενορφίνης/ναλοξόνης (μεταβολή σχετική με υγιείς εθελοντές)</b> |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>PK Παράμετρος</b>   | <b>Ήπια Ηπατική Δυσλειτουργία (Child-Pugh Κλάση A) (n=9)</b> | <b>Μέτρια Ηπατική Δυσλειτουργία (Child-Pugh Κλάση B) (n=8)</b> | <b>Σοβαρή Ηπατική Δυσλειτουργία (Child-Pugh Κλάση C) (n=8)</b> |
| <b>Βουπρενορφίνη</b>   |  |  |  |
| $C_{max}$  | Αύξηση κατά 1,2-φορές  | Αύξηση κατά 1,1-φορές  | Αύξηση κατά 1,7-φορές  |
| $AUC_{last}$   | Παρόμοια με την ομάδα ελέγχου                                | Αύξηση κατά 1,6-φορές  | Αύξηση κατά 2,8-φορές  |
| <b>Ναλοξόνη</b>  |  |  |  |
| $C_{max}$  | Παρόμοια με την ομάδα ελέγχου                                | Αύξηση κατά 2,7-φορές  | Αύξηση κατά 11,3-φορές   |
| $AUC_{last}$   | Μείωση κατά 0,2-φορές  | Αύξηση κατά 3,2-φορές  | Αύξηση κατά 14,0-φορές   |

Συνολικά, η έκθεση της βουπρενορφίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 3-φορές σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη στην ηπατική λειτουργία, ενώ η έκθεση στο πλάσμα της ναλοξόνης αυξήθηκε κατά 14φορές με σοβαρή βλάβη στην ηπατική λειτουργία.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ο συνδυασμός βουπρενορφίνης και ναλοξόνης μελετήθηκε σε οξείες και επαναλαμβανόμενης δόσης (μέχρι 90 ημέρες σε επίμυες) μελέτες τοξικότητας σε ζώα. Δεν παρατηρήθηκε καμία συνεργική ενίσχυση τοξικότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βασίστηκαν στη γνωστή φαρμακολογική δραστηριότητα των αγωνιστικών και/ή των ανταγωνιστικών ουσιών των οπιοειδών.

Ο συνδυασμός (4:1) υδροχλωρικής βουπρενορφίνης και υδροχλωρικής ναλοξόνης δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μία βακτηριακή δοκιμή μετάλλαξης (Ames test) και δεν ήταν κλαστογενής σε μία *in vitro* κυτταρογενετική δοκιμή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα ή σε μία ενδοφλέβια μικροπυρηνική δοκιμή στον επίμυ.

Μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας με από του στόματος χορήγηση βουπρενορφίνης: ναλοξόνης (αναλογία 1:1) κατέδειξαν ότι εμφανίστηκε εμβρυοθνησιμότητα σε επίμυες με παρουσία μητρικής τοξικότητας σε όλες τις δόσεις. Η χαμηλότερη δόση που μελετήθηκε αντιπροσώπευε πολλαπλάσια έκθεσης του 1x για τη βουπρενορφίνη και 5x για τη ναλοξόνη στη μέγιστη ανθρώπινη θεραπευτική δόση υπολογισμένη επί βάσης mg/m<sup>2</sup>. Δεν παρατηρήθηκε αναπτυξιακή τοξικότητα σε κόνικλους σε μητρικά τοξικές δόσεις. Επιπλέον, δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση είτε σε επίμυες είτε σε κόνικλους. Δεν έχει διεξαχθεί περι-μεταγεννητική μελέτη με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη. Ωστόσο, από στόματος χορήγηση βουπρενορφίνης στη μητέρα σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας είχε σαν αποτέλεσμα δύσκολο τοκετό (πιθανόν σαν αποτέλεσμα της κατασταλτικής επίδρασης της βουπρενορφίνης), υψηλή νεογνική θνησιμότητα και μία μικρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη κάποιων νευρολογικών λειτουργιών (αντανακλαστικό επανόρθωσης επί επιφάνειας και αιφνίδια ανταπόκριση) σε νεογέννητους επίμυες.

Χορήγηση της βουπρενορφίνης με τροφή στον επίμυ σε επίπεδα δόσης των 500 ppm ή μεγαλύτερα, επέφερε μείωση στη γονιμότητα που φάνηκε από τα μειωμένα ποσοστά σύλληψης θήλεων. Μία δόση με τροφή των 100 ppm (εκτιμώμενη έκθεση περίπου 2,4x για τη βουπρενορφίνη σε μία ανθρώπινη δόση των 24 mg βουπρενορφίνης/ναλοξόνης με βάση την AUC, τα επίπεδα της ναλοξόνης στο πλάσμα ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης σε επίμυες) δεν είχε ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα σε θήλεις.

Μία μελέτη καρκινογένεσης με βουπρενορφίνη/ναλοξόνη διεξήχθη σε επίμυες σε δόσεις των 7, 30 και 120 mg/kg/ημέρα, με εκτιμώμενα πολλαπλάσια έκθεσης των 3 έως 75 φορές, με βάση μία ανθρώπινη ημερήσια υπογλώσσια δόση των 16 mg υπολογισμένη σε μία βάση mg/m<sup>2</sup>. Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα των καλοηθών διάμεσων κυτταρικών αδενωμάτων των όρχεων (Leydig's) παρατηρήθηκαν σε όλες τις δοσολογικές ομάδες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μαννιτόλη  
Ποβιδόνη  
Άμυλο αραβοσίτου  
Κιτρικό οξύ  
Κιτρικό νάτριο  
Ασκορβικό οξύ  
Disodium edetate  
Ακεσουλφάμη καλιούχος (E950)  
Άρωμα λεμονιού  
Μαγνήσιο στεατικό

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C . Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.



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

Συσκευασίες κυψελών OPA/AL/PVC-AL που περιέχουν 7, 14, 21, 28 και 30 υπογλώσσια δισκία σε κουτί. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

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

### **RAFARM A.E.B.E.**

Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 1541,

Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6776550-1

Fax: +30 210 6776552

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

Αρ. Αδ. Κυκλ. Ελλάδα:

Αρ. Αδ. Κυκλ. Κύπρου:

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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

08/2019