

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Olfosonide 100mcg/dose ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δόση (ψεκασμός) περιέχει 100 mcg βουδεσονίδης.

1 ml εναιωρήματος περιέχει 2 mg βουδεσονίδης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εποχιακής ή της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω και της χρόνιας μη αλλεργικής ρινίτιδας μόνο σε ενήλικες.

Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ρινικής απόφραξης που σχετίζεται με ρινικούς πολύποδες στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δοσολογία της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα συνιστάται να εξατομικεύεται.

Εποχιακή ή χρόνια αλλεργική ρινίτιδα

Ενήλικες, ηλικιωμένοι και παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω

Έναρξη θεραπείας

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 200-400 mcg συνολικά ημερησίως. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί μία φορά την ημέρα το πρωί ή να κατανεμηθεί σε δύο δόσεις πρωί και βράδυ ως εξής:

200 mcg (2 δόσεις (ψεκασμοί) των 100 mcg) σε κάθε ρουθούνι το πρωί

ή

100 mcg (1 δόση (ψεκασμός) των 100 mcg) σε κάθε ρουθούνι δύο φορές ημερησίως, το πρωί και το βράδυ.

Να μην χορηγείται περισσότερο από δύο φορές την ημέρα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι μεγαλύτερη ημερήσια δόση αυξάνει την αποτελεσματικότητα.

Σε ασθενείς με εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, η βουδεσονίδα σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα έδειξε βελτίωση των ρινικών συμπτωμάτων (έναντι του εικονικού

φαρμάκου) μέσα σε διάστημα 10 ωρών μετά την πρώτη δόση. Αυτό βασίζεται, σε δύο διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων μελέτες, μία με ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα που εκτέθηκαν σε γύρη φυτού αμβροσίας σε μία Μονάδα Περιβαλλοντολογικής Έκθεσης (EEU) και μία σε τεσσάρων εβδομάδων πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα.

Δόση συντήρησης

Μετά την επίτευξη του επιθυμητού κλινικού αποτελέσματος, συνήθως σε διάστημα 1-2 εβδομάδων, η δόση συντήρησης πρέπει να περιορίζεται στην ελάχιστη δυνατή ποσότητα που είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία της τακτικής λήψης της αγωγής.

Έναρξη της δράσης

Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι η πλήρης δράση της βουδεσονίδης δεν επιτυγχάνεται παρά μόνο μετά από μερικές ημέρες θεραπείας.

Η θεραπεία της εποχιακής ρινίτιδας πρέπει ν' αρχίζει κατά το δυνατόν, πριν από την έκθεση του ασθενούς στα αλλεργιογόνα.

Ενίοτε καθίσταται αναγκαία και άλλη, ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των οφθαλμικών συμπτωμάτων, από την αλλεργία.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτή την ένδειξη, για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Χρόνια μη αλλεργική ρινίτιδα μόνο σε ενήλικες

Δοσολογία ως ανωτέρω αναφέρεται. Αντενδείκνυται για την ένδειξη αυτή σε παιδιά, διότι στις κλινικές μελέτες με βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα δεν συμπεριελήφθη κανός αριθμός παιδιών.

Ρινικοί πολύποδες σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mcg δύο φορές την ημέρα ως εξής:

1 δόση (ψεκασμός) των 100 mcg σε κάθε ρουθούνι το πρωί και το βράδυ, για διάστημα μέχρι 3 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα σε παιδιά για αυτή την ένδειξη, γι' αυτό χορηγείται μόνο σε ενήλικες.

Τρόπος χορήγησης

Για ρινική εισπνοή.

Για οδηγίες χρήσης/χειρισμού βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

Τα παρακάτω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων, όμως θα πρέπει πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλός οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, εκσεσημασμένη οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, το διάστημα αμέσως πριν και μετά από προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, βαριά νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Είναι πιθανή η εμφάνιση συστηματικών επιδράσεων μετά τη χρήση κάποιου ρινικού κορτικοστεροειδούς, ιδιαίτερα κατά τη συνταγογράφηση υψηλών δόσεων για μεγάλες χρονικές περιόδους. Η εμφάνιση αυτών των επιδράσεων είναι πολύ λιγότερο πιθανή με τη ενδορινική θεραπεία, παρά με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και μπορεί να ποικίλει ανά ασθενή και μεταξύ διαφορετικών σκευασμάτων που περιέχουν κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά συνδρόμου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και τους εφήβους, καταρράκτη, γλαύκωμα και πιο σπάνια μπορεί να εμφανισθεί μια σειρά από ψυχολογικές επιδράσεις και επιδράσεις στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (κυρίως στα παιδιά).

Είναι σημαντικό, συνεπώς, η δόση του ρινικού κορτικοστεροειδούς να ρυθμίζεται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση.

Ασθενείς στους οποίους απαιτείται θεραπεία με υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο κλινικά σημαντικής μειωμένης λειτουργίας των επινεφριδίων. Εάν υπάρχει ένδειξη για χρήση υψηλότερων από των συνιστώμενων δόσεων, επιπρόσθετη κάλυψη με κορτικοστεροειδή από το στόμα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια περιόδων άγχους ή σε επιλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Ιδιαίτερη προσοχή μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς με ενεργή ή αδρανή πνευμονική φυματίωση και σε ασθενείς με μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας λοιμώξεις των αεραγωγών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μειωμένη ηπατική λειτουργία επηρεάζει την απέκκριση των κορτικοστεροειδών, προκαλώντας μικρότερο ρυθμό απέκκρισης και μεγαλύτερη συστηματική έκθεση. Προσέχετε για πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

In vivo μελέτες καταδεικνύουν ότι η από του στόματος χορήγηση ιτρακοναζόλης και κετοκοναζόλης (γνωστοί αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 στο ήπαρ και στον εντερικό βλεννογόνο (βλ. επίσης λήμμα 4.5 Αλληλεπιδράσεις) μπορεί να προκαλέσει αύξηση στη συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδη. Αυτό έχει μικρή κλινική σημασία για θεραπείες μικρής διάρκειας (1-2 εβδομάδες) με ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις θεραπειών μεγαλύτερης διάρκειας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα μακροχρόνιας θεραπείας των ρινικών χορηγούμενων στεροειδών στα παιδιά δεν είναι πλήρως γνωστά. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν στενά τον ρυθμό ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν γλυκοκορτικοστεροειδή από οποιαδήποτε οδό χορήγησης, για μεγάλο χρονικό διάστημα και να σταθμίζουν τα οφέλη της θεραπείας ως προς την πιθανότητα καθυστέρησης της ανάπτυξης.

Επίδραση στην ανάπτυξη

Συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή. Εάν η ανάπτυξη επιβραδύνεται, η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου με στόχο τη μείωση της δόσης του κορτικοστεροειδούς. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετασθεί η παραπομπή του ασθενούς σε ειδικό για το αναπνευστικό σύστημα παιδίατρο.

Επιβράδυνση της ανάπτυξης έχει αναφερθεί σε παιδιά που λαμβάνουν ρινικά κορτικοστεροειδή σε εγκεκριμένες δόσεις.

Εξαρτημένοι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοειδή ασθενείς-Αλλαγή από την οδό χορήγησης

Ιδιαίτερη επίσης προσοχή χρειάζονται οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι μετατάσσονται από τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοειδή σε βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα, αν υπάρχει υπόνοια ότι η λειτουργία των επινεφριδίων τους είναι μειωμένη.

Η συγχορήγηση της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα με άλλο στεροειδές για εισπνοές από του στόματος, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων υπερδοσολογίας από κορτικοστεροειδή και/ή καταστολής του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Επινεφριδίων (ΥΥΕ).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπείες με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή σε βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα, καθώς αναμένονται μεταβολές στη λειτουργία του άξονα ΥΥΕ.

Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται ταυτόχρονα άλλο στεροειδές για εισπνοές από του στόματος, θα πρέπει να προσαρμόζεται το άθροισμα της δόσολογίας από τη μύτη και το στόμα ώστε να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών ιδίως στα παιδιά.

Στη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής θα πρέπει να ελέγχεται ο ρινικός βλεννογόνας, κάθε έξι μήνες.

Έως ότου αποκτηθεί περισσότερη εμπειρία δεν συνιστάται μακροχρόνια θεραπεία σε παιδιά.

Τα παρακάτω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε σε καταστολή του άξονα ΥΥΕ, δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και τον χρόνο χορήγησης του στη διάρκεια του 24ωρου, την ημιπερίοδο ζωής του στους ιστούς και την συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοειδών στον άξονα ΥΥΕ είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη όταν χορηγούνται τις νυκτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα δόση 1 mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενης τη νύχτα αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες. Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει “σύνδρομο στέρησης” που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία μυαλγίες, αρθραλγίες.

Σε μερικές περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να δίνουν την κλινική εικόνα υποτροπής της νόσου για την οποία ο ασθενής θεραπευόταν. Έτσι μετά την επίτευξη του επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος, η δόση πρέπει να μειώνεται βαθμιαία μέχρι την ελάχιστη αποτελεσματική. Επίσης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την έξαρση ή ύφεση της νόσου, την εξατομικευμένη απόκριση του ασθενή και την έκθεση σε συγκινησιακά ή φυσικά στρες (λοιμώξεις, εγχειρήσεις, τραυματισμοί, κ.λ.π.). Μετά τη διακοπή για χρονικό διάστημα ενός έτους περίπου, ο ασθενής βρίσκεται στο δυνητικό κίνδυνο εξέλιξης φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας σε περιπτώσεις στρες και πρέπει να αντιμετωπίζεται με χορήγηση αυξημένων δόσεων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της βουδεσονίδης με κανένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ρινίτιδας.

Ο μεταβολισμός της βουδεσονίδης γίνεται κυρίως από το CYP3A, μια υποομάδα του κυτοχρώματος P450. Οι αναστολείς αυτού του ενζύμου, π.χ. η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη, μπορούν επομένως να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδη αρκετές φορές. Εφόσον δεν υπάρχουν δεδομένα για τις συστάσεις της δόσολογίας, πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, το χρονικό διάστημα μεταξύ των θεραπειών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο και πρέπει να εξετασθεί η μείωση της

δόσης της βουδεσονίδης. Ωστόσο, αυτό έχει μικρή κλινική σημασία για θεραπείες μικρής διάρκειας με ρινική βουδεσονίδα ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σε γυναίκες που λάμβαναν οιστρογόνα και αντισυλληπτικά στεροειδή έχουν παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ενισχυμένες επιδράσεις των κορτικοστεροειδών, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις με τη βουδεσονίδα και την ταυτόχρονη λήψη συνδυασμού χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικών.

Επειδή η λειτουργία των επινεφριδίων μπορεί να κατασταλεί, το τεστ διέγερσης με ACTH για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της υπόφυσης μπορεί να δείξει ψευδή αποτελέσματα (χαμηλές τιμές).

Τα παρακάτω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Με φαινοϊίνη, φαινοβαρβιτάλη, εφεδρίνη και ριφαμπικίνη μειώνεται η δραστηριότητα τους. Το οινόπνευμα και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ενισχύουν την ελκογόνο δράση τους. Με καλιοπενικά διουρητικά ενισχύεται η υποκαλιαιμία, ενώ με δακτυλίτιδα ενισχύεται ο κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεων τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα αποτελέσματα από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες και από την παγκόσμια εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, δείχνουν μη αυξημένο κίνδυνο για συνολικές συγγενείς δυσμορφίες από τη χρήση εισπνεόμενης ή ενδορινικής βουδεσονίδης στην αρχή της εγκυμοσύνης. Όπως και με άλλα φάρμακα, το όφελος χορήγησης της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για τη μητέρα πρέπει να εκτιμάται έναντι των κινδύνων για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η βουδεσονίδα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, όταν η βουδεσονίδα σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις δεν αναμένονται επιδράσεις στα παιδιά που θηλάζουν. Η βουδεσονίδα σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο όταν τα οφέλη της μητέρας υπερτερούν των κινδύνων για το βρέφος.

Η θεραπεία συντήρησης με εισπνεόμενη βουδεσονίδα (200 ή 400 mcg δύο φορές ημερησίως) σε ασθματικές θηλάζουσες γυναίκες οδηγεί σε αμελητέα συστηματική έκθεση των βρεφών που θηλάζουν στη βουδεσονίδα.

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής με βουδεσονίδα, η εκτιμώμενη ημερήσια δόση στα νεογνά ήταν 0,3% της ημερήσιας μητρικής δόσης και για τα δύο επίπεδα δόσεων, και η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα σε βρέφη εκτιμάται ότι είναι 1/600η των συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα της μητέρας, υποθέτοντας πλήρη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα στα βρέφη. Οι συγκεντρώσεις βουδεσονίδης σε δείγματα πλάσματος βρεφών ήταν όλες κάτω από το όριο του ποσοτικού προσδιορισμού.

Με βάση τα δεδομένα από εισπνεόμενη βουδεσονίδα και το γεγονός ότι η βουδεσονίδα εμφανίζει γραμμικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες εντός του θεραπευτικού δοσολογικού μεσοδιαστήματος μετά την ρινική, εισπνεόμενη, από του στόματος και του ορθού χορήγηση, σε θεραπευτικές δόσεις βουδεσονίδης, η έκθεση του παιδιού που θηλάζει αναμένεται να είναι χαμηλή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθοι ορισμοί ισχύουν για τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές Σπάνιες	Άμεσες και όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας οι οποίες περιλαμβάνουν κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και κνησμό Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	Ενδείξεις και συμπτώματα συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένων της καταστολής των επινεφριδίων και της επιβράδυνσης της ανάπτυξης
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές	Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα Καταρράκτης
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές Σπάνιες	Αιμορραγικό έκκριμα και επίσταξη Ρινικός ερεθισμός (πταρμός, νυγμός και ξηρότητα) Εξελκώσεις του ρινικού βλεννογόνου Διάτρηση ρινικού διαφράγματος Δυσφωνία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες	Μώλωπας*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκός σπασμός

*Με βάση την αναγωγή από άλλες μορφές βουδεσονίδης/κορτικοστεροειδών

Σε σπάνιες περιπτώσεις, σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών των συστηματικών γλυκοκορτικοστεροειδών ενδέχεται να παρουσιαστούν με ρινικά γλυκοκορτικοστεροειδή, πιθανώς ανάλογα με τη δόση, το χρόνο έκθεσης, την ταυτόχρονη και προηγούμενη έκθεση σε κορτικοστεροειδή και την ατομική ευαισθησία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά υπό θεραπεία με ενδορινικά στεροειδή. Λόγω του κινδύνου της καθυστέρησης της ανάπτυξης στον παιδιατρικό πληθυσμό, η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθείται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Τα παρακάτω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Τόσο τα φυσικά γλυκοκορτικοειδή, όσο και τα συνθετικά τους παράγωγα σε ισοδύναμες δόσεις έχουν ισόβαθμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι η μακροχρόνια κυρίως χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οποίες οι κυριότερες είναι: Ιατρογενές σύνδρομο CUSHING, κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία, υπέρταση, αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και ασβεστίου με οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος, ψυχωσικές εκδηλώσεις, (νευρική ανησυχία, κατάθλιψη), αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης και γλαύκωμα, καταρράκτης, ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξάπλωση μικροβιακών φλεγμονών, αναστολή σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά, καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, απορύθμιση σακχαρώδη διαβήτη, αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας, συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης).

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα ακόμα και σε υπερβολικές δόσεις, δεν αποτελεί κλινικό πρόβλημα. Εισπνοή υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποσυμφορητικά του ρινικού βλεννογόνου και άλλα σκευάσματα για τοπική χορήγηση, Κορτικοστεροειδή
Κωδικός ATC: R01A D05

Η βουδεσονίδη είναι ένα μη αλογονωμένο γλυκοκορτικοειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση στο αναπνευστικό σύστημα.

Τοπική αντιφλεγμονώδης δράση

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία της ρινίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις, όπως αναστολή της απελευθέρωσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών και αναστολή της ανοσολογικής απάντησης που υποκινείται από την μεσολάβηση των κιτοκινών, είναι πιθανόν σημαντικές. Η ενδογενής δραστηριότητα της βουδεσονίδης, μετρούμενη σαν βαθμός χημικής συγγένειας με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, είναι περίπου 15 φορές υψηλότερη από εκείνη της πρεδνιζολόνης.

Μια κλινική μελέτη εποχιακής ρινίτιδας που συνέκρινε την ενδορρινικώς (αερόλυμα υπό πίεση (pMDI)) και από του στόματος χορηγούμενη βουδεσονίδα με εικονικό φάρμακο (placebo) έδειξε πως το θεραπευτικό αποτέλεσμα της βουδεσονίδης μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από την τοπική δράση της ουσίας.

Η βουδεσονίδα που χορηγείται προφυλακτικά έχει δείξει προστατευτική δράση στην ρινικώς προκαλούμενη ηωσινοφιλία και υπερευαισθησία.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα έχει αξιολογηθεί σε αρκετές χιλιάδες ενήλικες και παιδιά. Οι περισσότερες μελέτες διεξήχθησαν με χορηγούμενες δόσεις της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα των 32 έως 256 mcg, ενδορρινικά μία φορά ημερησίως. Παραδείγματα αντιπροσωπευτικών μελετών για την αξιολόγηση της χρήσης της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα στη θεραπεία παιδιών με εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα παρέχονται παρακάτω. Η μεταβλητή πρωταρχικής αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική βαθμολογία ρινικών συμπτωμάτων (CNSS), που είναι το άθροισμα της μεμονωμένης βαθμολογίας ρινικών συμπτωμάτων για τρία ρινικά συμπτώματα (συμφόρηση, ρινική καταρροή και παρμός, με κάθε ένα να βαθμολογείται από το 0 ως το 3).

Εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη 2-εβδομάδων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα 16, 32 και 64 mcg μία φορά ημερησίως σε 400 παιδιά (ηλικίας 2 έως 5 ετών) με αλλεργική ρινίτιδα (εποχική ή χρόνια). Υπήρξε μια σημαντική μείωση από την εναρκτήρια CNSS σε όλες τις ομάδες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με το εικονικό φάρμακο. Η διαφορά μεταξύ της θεραπείας με τη βουδεσονίδα σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα 64 mcg και το εικονικό φάρμακο δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Χρόνια αλλεργική ρινίτιδα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη 6-εβδομάδων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα 128 mcg μία φορά ημερησίως σε 202 παιδιά (ηλικίας 6 έως 16 ετών) με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα. Οι μεταβλητές πρωταρχικής αποτελεσματικότητας ήταν η CNSS και οι τιμές μέτρησης της μέγιστης ρινικής αναπνευστικής ροής (PNIF). Η βουδεσονίδα σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα βελτίωσε τις CNSS και PNIF στατιστικά σημαντικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η έναρξη της δράσης της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα ήταν 12 ώρες μετά την πρώτη δόση για την CNSS και 48 ώρες για την PNIF.

Κλινική ασφάλεια

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την ανάπτυξη, 229 παιδιά προεφηβικής ηλικίας, από 4 έως 8 ετών, έλαβαν βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα 64 mcg εφάπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 12 μήνες, μετά από μια εξάμηνη χρονική περίοδο αναφοράς. Στη μελέτη αυτή, μετά από 12 μήνες θεραπείας η ταχύτητα ανάπτυξης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα και εικονικό φάρμακο: η μέση διαφορά στην ταχύτητα ανάπτυξης (εικονικό φάρμακο- βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα) ήταν 0,27 cm/έτος (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0,07 έως 0,62).

Επίδραση στη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα

Στις συνιστώμενες δόσεις η βουδεσονίδη σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα δεν προκαλεί, σε ασθενείς με ρινίτιδα, κλινικά σημαντικές μεταβολές τόσο στα βασικά επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα όσο και στην απόκριση μετά από διέγερση επινεφριδίων με χορήγηση ACTH. Ωστόσο, δοσοεξαρτώμενη καταστολή της κορτιζόλης στο πλάσμα και στα ούρα έχει παρατηρηθεί μετά από χορήγηση της βουδεσονίδης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα για μικρό χρονικό διάστημα σε υγιείς εθελοντές.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε σχέση με τη δοσιμετρική χορήγηση, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της βουδεσονίδης χορηγούμενης σε μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα είναι 33%. Στους ενήλικες, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από χορήγηση 256 mcg βουδεσονίδης με τη μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα είναι 0,64 nmol/l και επιτυγχάνεται μέσα σε 0,7 ώρες. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) μετά από χορήγηση 256 mcg βουδεσονίδης με τη μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα είναι ίση με 2,7 nmol*h/L σε ενήλικες.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της βουδεσονίδης είναι περίπου 3 l/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 85-90%.

Βιομετασχηματισμός

Η ουσία υφίσταται εκτεταμένο βιομετασχηματισμό (περίπου 90%) ήδη από την πρώτη δίοδο από το ήπαρ, σε μεταβολίτες χαμηλής γλυκοκορτικοειδούς δραστηριότητας. Η γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα των κυριότερων μεταβολιτών της βουδεσονίδης, δηλ. της 6β-hydroxybudesonide και της 16α-hydroxy-prednisolone, είναι μικρότερη του 1% της μητρικής ουσίας. Η βουδεσονίδη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4, μία υποομάδα του κυτοχρώματος P450. Η βουδεσονίδη δεν υφίσταται τοπική μεταβολική αδρανοποίηση στην μύτη.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της βουδεσονίδης απεκκρίνονται αμετάβλητοι ή σε συζευγμένη μορφή κυρίως από τους νεφρούς. Δεν έχει ανιχνευθεί στα ούρα αμετάβλητη βουδεσονίδη. Η βουδεσονίδη έχει υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,2 l/min) και ο χρόνος ημίσειας ζωής της στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι μεταξύ 2-3 ωρών.

Γραμμικότητα

Η κινητική της βουδεσονίδης στις κλινικά σημαντικές δόσεις είναι δοσοεξαρτώμενη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συστηματική κάθαρση της βουδεσονίδης είναι περίπου 0,5 L/min σε παιδιά ηλικίας 4 έως 6 ετών με άσθμα. Η κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους των παιδιών είναι περίπου 50%

μεγαλύτερη από των ενηλίκων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βουδεσονίδης μετά την εισπνοή σε παιδιά με άσθμα είναι περίπου 2,3 ώρες. Περίπου ο ίδιος χρόνος ισχύει και στους υγιείς ενήλικες. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) μετά τη χορήγηση σε παιδιά 256 mcg βουδεσονίδης με τη μορφή ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα είναι ίση με 5,5 nmol*h/L, ενδεικτικό της υψηλότερης συστηματικής έκθεσης των παιδιών στα γλυκοκορτικοστεροειδή. Σε κλινικά συνιστώμενες δόσεις, η φαρμακοκινητική της βουδεσονίδης είναι ανάλογη της δόσης και η έκθεση του πλάσματος σχετίζεται με το βάρος του ασθενούς. Ως εκ τούτου αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον καθορισμό των παιδιατρικών δόσεων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οξεία τοξικότητα της βουδεσονίδης είναι χαμηλή και της ίδιας τάξης μεγέθους και ίδιου τύπου με εκείνη των άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών που μελετήθηκαν (βεκλομεθαζόνη διπροπιονική, ακετονίδιο τριαμσινολόνης).

Αποτελέσματα από μελέτες οξείας, υποξείας και χρόνιας τοξικότητας δείχνουν ότι οι συστηματικές επιδράσεις της βουδεσονίδης π.χ. επιβράδυνση αύξησης του σωματικού βάρους και ατροφία λεμφικών ιστών και του φλοιού των επινεφριδίων είναι παρόμοιες αυτών που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση και άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών.

Η βουδεσονίδη σε μελέτες μεταλλαξιγένεσης που έγιναν σε έξι διαφορετικά συστήματα ελέγχου δεν έδειξε κάποια μεταλλαξιγόνο ή μιτογενετική αντίδραση.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γλοιωμάτων του εγκεφάλου σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρσενικούς αρουραίους δεν επαληθεύθηκε σε επαναληπτική μελέτη, στην οποία η συχνότητα εμφάνισης γλοιωμάτων δεν διέφερε μεταξύ των διαφόρων ομάδων αγωγής (βουδεσονίδης, πρεδνιζολόνης, ακετονικής τριαμσινολόνης) και των ομάδων ελέγχου.

Οι ηπατικές μεταβολές (πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα) που διαπιστώθηκαν σε αρσενικούς αρουραίους στην αρχική μελέτη καρκινογένεσης, σημειώθηκαν εκ νέου στην επαναληπτική μελέτη τόσο με τη βουδεσονίδη όσο και τα γλυκοκορτικοστεροειδή αναφοράς. Αυτά τα αποτελέσματα πιθανότατα συσχετίζονται με επίδραση στους υποδοχείς και επομένως αντιπροσωπεύουν κοινή δράση της γενικής κατηγορίας των γλυκοκορτικοστεροειδών (class effect).

Από την υπάρχουσα κλινική εμπειρία δεν υφίστανται ενδείξεις ότι η βουδεσονίδη ή άλλα γλυκοκορτικοστεροειδή προκαλούν γλοιώματα στον εγκέφαλο ή πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα στον άνθρωπο.

Σε μελέτες αναπαραγωγικότητας σε ζώα, τα κορτικοστεροειδή όπως η βουδεσονίδη φαίνεται να προκαλούν δυσπλασίες (λυκόστομα, δυσπλασίες του σκελετού). Τα αποτελέσματα αυτά δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη χορήγηση στους ανθρώπους στις ενδεδειγμένες δόσεις.

Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν τη συσχέτιση υπερβολικής έκθεσης, προγεννητικά, σε γλυκοκορτικοστεροειδή με αυξημένο κίνδυνο καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης, καρδιαγγειακών νόσων σε ενήλικες και μόνιμων αλλαγών στην πυκνότητα των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, ανακύκλωση νευροδιαβιβαστών (turnover), μετά από έκθεση σε δόσεις χαμηλότερες αυτών που προκαλούν τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική και καρμελλόζη νατριούχος
- Γλυκόζη άνυδρη

- Πολυσορβικό 80
- Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
- Κάλιο σορβικό
- Ύδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.

Μετά τη χρήση του φαρμάκου, να επανατοποθετείτε το προστατευτικό καπάκι στη θέση του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Olfosonide ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο χρώματος καραμελέ, που περιέχει 10 ml λευκού εναιωρήματος και φέρει δοσιμετρική αντλία με πλαστικό προστατευτικό καπάκι.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 δόσεις.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Διαβάστε τις οδηγίες πριν από τη χρήση του Olfosonide και ακολουθήστε τις προσεκτικά.

Τα παιδιά πρέπει να χρησιμοποιούν το Olfosonide μόνο υπό την επίβλεψη ενός ενήλικα για να διασφαλίζεται η σωστή δοσολογία και χρήση του.

Προσοχή: Πριν χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά το Olfosonide, η αντλία θα πρέπει να ενεργοποιηθεί (να “φορτωθεί” με φάρμακο). Γι’ αυτό ανακινήστε το φιαλίδιο, αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι και μετά ψεκάστε μερικές φορές στον αέρα (5-10 φορές), έτσι ώστε να παρέχεται ένα ομοιόμορφο νέφος σταγονιδίων (βλέπε εικόνα 1). Σε περίπτωση που το φάρμακο δεν χρησιμοποιείται καθημερινά (εάν περάσει χρονική περίοδος άνω των 24 ωρών), η αντλία θα πρέπει να ενεργοποιηθεί ξανά. Μετά την πρώτη φορά θεωρείται αρκετό να ψεκάσετε μια μόνο φορά στον αέρα.



Εικόνα 1

1. Φυσήξτε την μύτη σας. Ανακινήστε το φιαλίδιο. Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι (βλέπε εικόνα 2).



Εικόνα 2

2. Κρατήστε όρθιο το φιαλίδιο (βλέπε εικόνα 3).
3. Βάλτε το ρύγχος της συσκευής στο ρουθούνι σας (βλέπε εικόνα 3). Ψεκάστε το συνιστώμενο αριθμό ψεκασμών. Χορηγήστε τη συνιστώμενη δόση και στο άλλο σας ρουθούνι, κατά τον ίδιο τρόπο. Είναι σημαντικό να εισπνέετε την ώρα του ψεκασμού.



Εικόνα 3

4. Τοποθετήστε ξανά το προστατευτικό καπάκι (βλέπε εικόνα 4). Μη χορηγήετε περισσότερες δόσεις από όσες έχει συστήσει ο ιατρός. Να φυλάσσετε τη συσκευή σε όρθια θέση.



Εικόνα 4

Καθαρισμός

Καθαρίζετε τακτικά τα άνω πλαστικά μέρη της συσκευής. Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι και τραβήξτε το ρινικό ρύγχος. Πλύνετε τα πλαστικά τμήματα με ζεστό νερό (όχι καυτό). Μετά το πλύσιμο, αφήστε τα να στεγνώσουν καλά στον αέρα και συναρμολογήστε πάλι τη συσκευασία.

Μην επιχειρήσετε να καθαρίσετε το ρινικό ρύγχος χρησιμοποιώντας βελόνα ή κάποιο αιχμηρό αντικείμενο.

Μετά τον καθαρισμό, η αντλία θα πρέπει να ενεργοποιηθεί με φάρμακο ξανά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

OLVOS SCIENCE A.E.

Ελευθερίας 4, 14564

Κηφισιά

Τηλ.: 210 52 81 850

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40251/07/12-5-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19 Ιουλίου 2017