

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dostinex δισκία 0,5 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg καβεργολίνης (cabergoline).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Λακτόζη

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

Δισκία επίπεδα, λευκά, σε σχήμα κάψουλας, χαραγμένα, διαστάσεων 4 x 8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

α) Παρεμπόδιση της έναρξης της γαλουχίας ή διακοπή της γαλουχίας. Σε καμιά περίπτωση το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης επιλογής γι' αυτή την ένδειξη, εφόσον έχουν περιγραφεί περιπτώσεις υπερτάσεων, εγκεφαλικών επεισοδίων και σπασμών. Μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη χορήγηση άλλων φαρμάκων γι' αυτή την ένδειξη.

β) Θεραπεία διαταραχών υπερπρολακτιναιμίας. Η καβεργολίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία δυσλειτουργιών που σχετίζονται με υπερπρολακτιναιμία, οι οποίες περιλαμβάνουν αμηνόρροια, oligomenorrhea, ανωορρηξία και γαλακτόρροια. Η καβεργολίνη ενδείκνυται σε ασθενείς με αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν προλακτίνη (μικρο- και μακρο-προλακτινώματα), με ιδιοπαθή υπερπρολακτιναιμία ή με σύνδρομο κενού εφιππίου (empty sella syndrome) που σχετίζεται με υπερπρολακτιναιμία, που εκπροσωπούν τις βασικές υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες συμβάλλουν στις πιο πάνω κλινικές εκδηλώσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η καβεργολίνη πρέπει να χορηγείται από το στόμα. Δεδομένου ότι στις κλινικές μελέτες, η καβεργολίνη χορηγήθηκε κυρίως με τροφή και επειδή η ανοχή των ντοπαμινεργικών παραγόντων βελτιώνεται με τη λήψη τροφής, λόγω επιβράδυνσης της απορρόφησης του φαρμάκου, συνιστάται η λήψη της καβεργολίνης κατά προτίμηση να γίνεται κατά τη διάρκεια των γευμάτων για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις.

Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 3 mg/ημέρα.

Για την παρεμπόδιση της έναρξης της γαλουχίας: Η συνιστώμενη θεραπευτική δοσολογία είναι 1 mg (δύο δισκία των 0,5 mg) σε άπαξ χορήγηση κατά τη διάρκεια της πρώτης ημέρας μετά τον τοκετό.

Για τη διακοπή της γαλουχίας: Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 0,25 mg (μισό δισκίο των 0,5 mg) ανά 12ωρο για διάστημα δύο ημερών (συνολική δόση 1 mg). Να μη χορηγείται σε άπαξ δόση υψηλότερη των 0,25 mg, για αυτή την ένδειξη, επειδή αυτό θα μείωνε την ανοχή.

Για τη θεραπεία διαταραχών υπερπρολακτιναιμίας: Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία της καβεργολίνης είναι 0,5 mg ανά εβδομάδα, που χορηγούνται σε δύο δόσεις (μισό δισκίο των 0,5 mg) κάθε εβδομάδα (π.χ. τη Δευτέρα και την Πέμπτη). Η εβδομαδιαία δόση θα πρέπει να αυξάνεται βαθμιαία, κατά προτίμηση με την προσθήκη 0,5 mg κάθε εβδομάδα σε μηνιαία διαστήματα μέχρι την επίτευξη της βέλτιστης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Η θεραπευτική δόση είναι συνήθως 1 mg εβδομαδιαίως και κυμαίνεται από 0,25 mg έως 2 mg εβδομαδιαίως.

Η εβδομαδιαία δόση είναι σκόπιμο να διαιρείται σε δύο ή σε περισσότερες δόσεις ανά εβδομάδα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς. Η διαίρεση της εβδομαδιαίας δόσης σε πολλαπλές χορηγήσεις συνιστάται όταν επιβάλλεται η χορήγηση δόσεων υψηλότερων από 1 mg εβδομαδιαίως, επειδή η ανοχή δόσεων υψηλότερων του 1 mg σε άπαξ εβδομαδιαία χορήγηση έχει αξιολογηθεί μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την κλιμάκωση της δόσης για τον προσδιορισμό της χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική ανταπόκριση. Συνιστάται η παρακολούθηση, σε μηνιαία μεσοδιαστήματα, των επιπέδων της προλακτίνης στον ορό, επειδή, αφού επιτευχθεί το αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα, η επαναφορά του επιπέδου της προλακτίνης σε φυσιολογικά όρια παρατηρείται συνήθως μέσα σε διαστήματα 2 μέχρι 4 εβδομάδων. Όταν με τη θεραπεία διατηρηθεί φυσιολογικό επίπεδο προλακτίνης για 6 μήνες η θεραπεία μπορεί να διακοπεί και να παρακολουθούνται τα επίπεδα της προλακτίνης. Η δραστηριότητα της θεραπείας πέραν των 24 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Μετά τη διακοπή της χορήγησης της καβεργολίνης, παρατηρείται συνήθως επανεμφάνιση της υπερπρολακτιναιμίας. Ωστόσο, παρατεταμένη καταστολή των επιπέδων της προλακτίνης έχει παρατηρηθεί για διάστημα πολλών μηνών σε ορισμένους ασθενείς. Στις περισσότερες γυναίκες οι κύκλοι χωρίς ωορρηξία επιμένουν για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών μετά τη διακοπή της χορήγησης της καβεργολίνης.

Ειδικό Πληθυσμοί

Υπερήλικες

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με την καβεργολίνη σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαταραχές υπερπρολακτιναιμίας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με καβεργολίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο χαμηλότερων δόσεων. Σε σύγκριση με φυσιολογικούς ασθενείς ή ασθενείς με μικρότερο βαθμό ηπατικής ανεπάρκειας, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην AUC σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh κατηγορία C), οι οποίοι έλαβαν άπαξ δόση του 1 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 16 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην καβεργολίνη, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος ή οποιοδήποτε αλκαλοειδές της ερυσιβώδους όλυρας.

Ιστορικό πνευμονικής ίνωσης, ίνωσης του περικαρδίου και οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης.

Για μακροχρόνια θεραπεία: Ένδειξη καρδιακής βαλβιδοπάθειας, όπως διαγνώστηκε με τη χρήση ηχοκαρδιογραφίας πριν από τη θεραπεία.

(Βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση – Ίνωση και καρδιακή βαλβιδοπάθεια και πιθανά σχετιζόμενα κλινικά φαινόμενα)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά:

Όπως και με άλλα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας, η καβεργολίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο, σύνδρομο Raynaud, πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική αιμορραγία, ή με ιστορικό σοβαρών, νοητικών διαταραχών, ιδιαίτερα των ψυχωσικών.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ηπατική Ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με καβεργολίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο χαμηλότερων δόσεων. Σε σύγκριση με φυσιολογικούς ασθενείς και ασθενείς με μικρότερο βαθμό ηπατικής ανεπάρκειας, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην AUC σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh κατηγορία C), οι οποίοι έλαβαν άπαξ δόση του 1 mg.

Ορθοστατική Υπόταση:

Μπορεί να προκληθεί ορθοστατική υπόταση μετά τη χορήγηση καβεργολίνης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η καβεργολίνη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα γνωστά για την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

Ίνωση και καρδιακή βαλβιδοπάθεια και πιθανά σχετιζόμενα κλινικά φαινόμενα:

Ινώδεις και ορογονικές φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως πλευρίτιδα, πλευριτική συλλογή, πλευριτική ίνωση, πνευμονική ίνωση, περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακή βαλβιδοπάθεια, που να αφορά μία ή περισσότερες βαλβίδες (αορτική, μιτροειδής και τριγλώχινη) ή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, έχουν εκδηλωθεί μετά από παρατεταμένη χρήση παραγώνων ερυσιβώδους όλυρας με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα σεροτονίνης 5HT_{2B}, όπως η καβεργολίνη. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα ή οι εκδηλώσεις καρδιακής βαλβιδοπάθειας βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της καβεργολίνης.

Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) έχει βρεθεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε συσχέτιση με πλευριτική συλλογή/ίνωση. Σε περιπτώσεις που οι τιμές της ΤΚΕ ανευρίσκονται ανεξήγητα ιδιαίτερα αυξημένες, συστήνεται η πραγματοποίηση ακτινογραφίας θώρακος.

Η βαλβιδοπάθεια έχει συσχετισθεί με αθροιστικές δόσεις, ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Σε κάθε επίσκεψη, θα πρέπει

να επανεκτιμάται το προφίλ κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με καβεργολίνη για τον ασθενή, προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότητα της συνεχιζόμενης θεραπείας με καβεργολίνη.

Πριν από την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας:

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε καρδιαγγειακή εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου υπερηχοκαρδιογραφήματος, για να εκτιμηθεί η πιθανή παρουσία ασυμπτωματικής νόσου των βαλβίδων. Είναι επίσης σκόπιμο να πραγματοποιηθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας εξετάσεις για τη μέτρηση της ΤΚΕ ή άλλων δεικτών φλεγμονής, για τον έλεγχο της λειτουργίας των πνευμόνων/ακτινογραφία θώρακος και της λειτουργίας των νεφρών. Σε ασθενείς με παλινδρόμηση βαλβίδας, δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με καβεργολίνη μπορεί να επιδεινώσει την υποκείμενη νόσο. Εάν εντοπιστεί ινώδης βαλβιδοπάθεια, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει θεραπεία με καβεργολίνη (Βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας:

Ινωτικές διαταραχές μπορεί να έχουν ύπουλη έναρξη και οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για πιθανές εκδηλώσεις προοδευτικής επιδεινούμενης ίνωσης. Ως εκ τούτου, κατά την διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στα σημεία και συμπτώματα:

- Πλευρό-πνευμονικής νόσου, όπως δύσπνοια, δυσχέρεια στην αναπνοή, επίμονος βήχας ή θωρακικό άλγος.
- Νεφρικής ανεπάρκειας ή ουρητηρικής/κοιλιακής αγγειακής απόφραξης, τα οποία μπορεί να εκδηλωθούν με άλγος στη νεφρική/λαγόνια χώρα και οίδημα του κάτω άκρου, όπως επίσης οποιασδήποτε κοιλιακής μάζας ή ευαισθησίας, τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικές οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης.
- Καρδιακής ανεπάρκειας: περιστατικά βαλβιδικής και περικαρδικής ίνωσης έχουν συχνά εκδηλωθεί ως καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, βαλβιδική ίνωση (και συμπιεστική περικαρδίτιδα) θα πρέπει να αποκλειστούν, εάν παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα.

Η κλινική διαγνωστική παρακολούθηση για την ανάπτυξη ινωτικών διαταραχών, όπως αρμόζει, είναι απαραίτητη. Μετά την έναρξη της θεραπείας, το πρώτο υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να λάβει χώρα εντός 3-6 μηνών, και μετέπειτα η συχνότητα παρακολούθησης με υπερηχοκαρδιογράφημα θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση ύστερα από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα προαναφερθέντα σημεία και συμπτώματα, αλλά θα πρέπει να λαμβάνει χώρα τουλάχιστον κάθε 6 με 12 μήνες.

Η καβεργολίνη θα πρέπει να διακόπτεται, εάν ένα υπερηχοκαρδιογράφημα αναδείξει νέα ή επιδεινωθείσα παλινδρόμηση της βαλβίδας, βαλβιδικό περιορισμό ή πάχυνση γλωχίνας της βαλβίδας (Βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Η ανάγκη για περαιτέρω κλινική παρακολούθηση (π.χ. αντικειμενική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης ακρόασης της καρδιάς, ακτινογραφία, αξονική τομογραφία) θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση.

Επιπρόσθετες αναγκαίες εξετάσεις, όπως μετρήσεις της ΤΚΕ και της κρεατινίνης ορού, θα πρέπει να διεξαχθούν, αν είναι απαραίτητο, προκειμένου να υποστηριχθεί η διάγνωση της ινώδους διαταραχής.

Υπνηλία/ Απότομη Εμφάνιση Υπνηλίας:

Η καβεργολίνη έχει σχετισθεί με υπνηλία. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές μπορεί να σχετίζονται με επεισόδια απότομης εμφάνισης υπνηλίας σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Μείωση της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί (Βλ. παράγραφο 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών).

Παρεμπόδιση/Διακοπή της Φυσιολογικής Γαλουχίας:

Όπως με άλλα παράγωγα της ερυσιβόδους όλυρας, η καβεργολίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με υπέρταση της κύησης, για παράδειγμα, προεκλαμψία ή υπέρταση μετά τον τοκετό, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος εκτιμάται ότι υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Σε γυναίκες κατά την επιλόχεια περίοδο που λάμβαναν θεραπεία με καβεργολίνη για την αναστολή της γαλουχίας έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, των επιληπτικών κρίσεων, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή των ψυχιατρικών διαταραχών. Σε ορισμένες ασθενείς πριν από την εκδήλωση επιληπτικών σπασμών ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου προηγήθηκε η εμφάνιση σοβαρής κεφαλαλγίας ή/και παροδικών διαταραχών της όρασης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν εκδηλωθεί υπέρταση, ύποπτο άλγος στον θώρακα, σοβαρή, επιδεινούμενη ή αδιάλειπτη κεφαλαλγία (με ή χωρίς διαταραχές της όρασης) ή ενδείξεις τοξικότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος, η χρήση καβεργολίνης θα πρέπει να διακόπτεται και η ασθενής να αξιολογείται έγκαιρα.

Η καβεργολίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε άπαξ δόση υψηλότερη από 0,25 mg σε γυναίκες που θηλάζουν και λαμβάνουν το φάρμακο για διακοπή της γαλουχίας, για αποφυγή ενδεχόμενης ορθοστατικής υπότασης (Βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης – Παρεμπόδιση/Διακοπή της γαλουχίας και ανωτέρω υποπαράγραφο – Ορθοστατική Υπόταση).

Θεραπεία Διαταραχών Υπερπρολακτιναιμίας:

Επειδή η υπερπρολακτιναιμία με αμηνόρροια/γαλακτόρροια και η στειρότητα μπορεί να σχετίζονται με όγκους της υπόφυσης, ενδείκνυται λεπτομερής αξιολόγηση της υπόφυσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβεργολίνη.

Η καβεργολίνη αποκαθιστά την ωορρηξία και την γονιμότητα σε γυναίκες με υπερπρολακτιναιμικό υπογοναδισμό.

Πριν τη χορήγηση της καβεργολίνης, θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης. Καθώς η κλινική εμπειρία είναι ακόμα περιορισμένη και το προϊόν έχει μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής, προτείνεται ως προληπτικό μέσο, όταν έχουν επιτευχθεί κανονικοί ωορρηκτικοί κύκλοι, οι γυναίκες που θέλουν να τεκνοποιήσουν να διακόψουν την καβεργολίνη ένα μήνα πριν την προσδοκώμενη σύλληψη.

Επειδή η εγκυμοσύνη μπορεί να συμβεί πριν από την επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσης, συνιστάται η διεξαγωγή τεστ εγκυμοσύνης τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες κατά το διάστημα της αμηνόρροιας και, αφού επανεμφανισθεί η έμμηνος ρύση, κάθε φορά που καθυστερεί η έμμηνος ρύση άνω των 3 ημερών. Οι γυναίκες που δεν επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αντισύλληψη με μηχανικά μέσα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβεργολίνη και μετά τη διακοπή της καβεργολίνης, μέχρι την επανεμφάνιση της ανωορρηξίας. Σαν μέτρο προφύλαξης, οι γυναίκες που συλλαμβάνουν θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανίχνευση ενδείξεων διόγκωσης της υπόφυσης, καθώς μπορεί να παρατηρηθεί διόγκωση προϋπαρχόντων όγκων της υπόφυσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ψυχιατρικά:

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την εμφάνιση διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων. Οι ασθενείς και όσοι τους φροντίζουν θα πρέπει να ενημερωθούν ότι, σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Dostinex, μπορεί να εμφανιστούν συμπεριφορικά συμπτώματα των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων, συμπεριλαμβανομένων της παθολογικής ενασχόλησης με τυχερά παιχνίδια, της αυξημένης γενετήσιας ορμής, της υπερσεξουαλικότητας, των ψυχαναγκαστικών δαπανών ή αγορών, της επεισοδιακής υπερφαγίας (binge eating) και της ψυχαναγκαστικής υπερφαγίας. Μείωση της δόσης/σταδιακή διακοπή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για πιθανή αλληλεπίδραση της καβεργολίνης και άλλων αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας. Επομένως, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων αυτών κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με καβεργολίνη.

Εφόσον η καβεργολίνη ασκεί το θεραπευτικό της αποτέλεσμα με άμεση διέγερση των υποδοχέων της ντοπαμίνης, δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που δρουν σαν ανταγωνιστές της ντοπαμίνης (όπως φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες, θειοξανθένια, μετοκλοπραμίδη), εφόσον θα μπορούσε να προκληθεί μείωση της αποτελεσματικότητας της καβεργολίνης όσον αφορά στην ικανότητά της να μειώνει τα επίπεδα της προλακτίνης.

Όπως με άλλα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας, η καβεργολίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μακρολίδια αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη), δεδομένου ότι η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της καβεργολίνης μπορεί να αυξηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τη χρήση της καβεργολίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν καταδείξει τερατογόνο δράση, παρατηρήθηκε ωστόσο μειωμένη γονιμότητα και εμβρυοτοξικότητα σε σχέση με τη φαρμακοδυναμική δράση (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε μία μελέτη, διάρκειας δώδεκα ετών, παρατήρησης της έκβασης της εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία με καβεργολίνη, είναι διαθέσιμες πληροφορίες για 256 εγκυμοσύνες. Δεκαεπτά από αυτές τις 256 εγκυμοσύνες (6,6%) κατέληξαν σε σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες ή αποβολή. Υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για 23/258 βρέφη που είχαν συνολικά 27 νεογνικές ανωμαλίες, τόσο μείζονος όσο και ήσσονος σοβαρότητας. Η πιο συχνή νεογνική ανωμαλία ήταν οι μυοσκελετικές δυσπλασίες (10), ακολουθούμενες από τις καρδιο-πνευμονικές ανωμαλίες (5). Δεν υπάρχουν πληροφορίες για περιγεννητικές διαταραχές ή για την μακροπρόθεσμη ανάπτυξη βρεφών που εκτέθηκαν σε ενδομήτρια καβεργολίνη. Βάσει πρόσφατα δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών συγγενών δυσπλασιών στον γενικό πληθυσμό αναφέρεται ότι είναι 6,9% ή μεγαλύτερη. Τα ποσοστά συγγενών δυσπλασιών ποικίλλουν ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Δεν είναι δυνατό να προσδιορίσουμε με ακρίβεια εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος διότι δεν συμπεριλήφθηκε ομάδα ελέγχου.

Η καβεργολίνη πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον εάν ενδείκνυται σαφώς και κατόπιν ακριβούς αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση – Θεραπεία Διαταραχών Υπερπρολακτιναιμίας).

Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής του φαρμάκου και των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν για την ενδομήτρια έκθεση, οι γυναίκες που προγραμματίζουν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη της καβεργολίνης ένα μήνα πριν την προσδοκώμενη σύλληψη. Σε περίπτωση σύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη ώστε να περιοριστεί η έκθεση του εμβρύου στο φάρμακο.

Σε αρουραίους, η καβεργολίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκρισή της στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο, ωστόσο, θα πρέπει να συνιστάται στις μητέρες να μη θηλάζουν σε περίπτωση μη επιτυχούς αναστολής/διακοπής της γαλουχίας με την καβεργολίνη. Εφόσον εμποδίζει τη γαλουχία, η καβεργολίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε μητέρες με υπερπρολακτιναιμικές διαταραχές που επιθυμούν να θηλάσουν τα βρέφη τους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την ενασχόληση τους με δραστηριότητες που απαιτούν γρήγορα και ακριβή αντανακλαστικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν καβεργολίνη και εμφανίζουν υπνηλία θα πρέπει να ενημερώνονται να απέχουν από οδήγηση ή ενασχόληση με δραστηριότητες όπου η επηρεασμένη εγρήγορση θα μπορούσε να θέσει αυτούς ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανών), μέχρις ότου τα επεισόδια αυτά και η υπνηλία υποχωρήσουν. (Βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση– Υπνηλία/Απότομη Εμφάνιση Υπνηλίας).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη θεραπεία με καβεργολίνη με τις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $\leq 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

MedDRA Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Βαλβιδοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της παλινδρόμησης) και σχετικές διαταραχές (περικαρδίτιδα και περικαρδιακή συλλογή)
	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών
	Μη γνωστές	Στηθάγχη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, ίνωση (συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής ίνωσης), επίσταξη
	Πολύ σπάνιες	Πλευριτική ίνωση
	Μη γνωστές	Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, αναπνευστική ανεπάρκεια, πλευρίτιδα, θωρακικό άλγος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντίδραση υπερευαισθησίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία*, ζάλη/ίλιγγος*
	Συχνές	Υπνηλία
	Όχι συχνές	Παροδική ημιανοψία, συγκοπή, παραισθησία
	Μη γνωστές	Απότομη εμφάνιση υπνηλίας, τρόμος

Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές	Οπτική διαταραχή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Γενετήσια ορμή αυξημένη
	Μη γνωστές	Επιθετικότητα, παραληρητικές ιδέες, υπερσεξουαλικότητα, παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, ψυχωσική διαταραχή, ψευδαισθήσεις
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Η καβεργολίνη έχει γενικά υποτασική δράση σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία. Ορθοστατική υπόταση, εξάψεις**
	Όχι συχνές	Δακτυλικός αγγειόσπασμος, λιποθυμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία*, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος*
	Συχνές	Δυσκοιλιότητα, έμετος**
	Σπάνιες	Πόνος στο επιγάστριο
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένιση***, κόπωση
	Όχι συχνές	Οίδημα, περιφερικό οίδημα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Κράμπες στα πόδια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μαστοδυνία
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Ασυμπτωματική πτώση της αρτηριακής πίεσης (≥ 20 mmHg συστολική και ≥ 10 mmHg διαστολική)
	Όχι συχνές	Μείωση στις τιμές αιμοσφαιρίνης έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με αμηνόρροια κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων μηνών μετά την έμμηνο ρύση.
	Μη γνωστές	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές

*Πολύ συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για διαταραχές υπερπρολακτιναιμίας. Συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για αναστολή/διακοπή της γαλουχίας

** Συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για διαταραχές υπερπρολακτιναιμίας. Όχι συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για αναστολή/διακοπή της γαλουχίας

*** Πολύ συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για διαταραχές υπερπρολακτιναιμίας. Όχι συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για αναστολή/διακοπή της γαλουχίας

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Dostinex, μπορεί να εμφανιστούν παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, αυξημένη γενετήσια ορμή, υπερσεξουαλικότητα, ψυχαναγκαστικές δαπάνες ή αγορές, επεισοδιακή υπερφαγία (binge eating) και ψυχαναγκαστική υπερφαγία (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

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 μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας ενδέχεται να είναι εκείνα που οφείλονται σε υπερδιέγερση των υποδοχέων της ντοπαμίνης, π.χ. ναυτία, έμετος, γαστρικές διαταραχές, ορθοστατική υπόταση, σύγχυση/ψύχωση ή ψευδαισθήσεις.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα για την απομάκρυνση κάθε ποσότητας αμετάβλητου φαρμάκου και για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, αν παραστεί ανάγκη. Επιπλέον, μπορεί να θεωρηθεί σκόπιμη η χορήγηση ανταγωνιστών της ντοπαμίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς προλακτίνης, κωδικός ATC: G02CB03

Η καβεργολίνη, το δραστικό συστατικό του Dostinex, είναι ντοπαμινεργικό παράγωγο της ερυσιβόδους όλυρας που χαρακτηρίζεται από ισχυρή και μακράς διάρκειας δραστηριότητα όσον αφορά στη μείωση της προλακτίνης. Η δράση της επιτυγχάνεται με άμεση διέγερση των υποδοχέων D₂-ντοπαμίνης στα κύτταρα της υπόφυσης που εκκρίνουν προλακτίνη, αναστέλλοντας έτσι την έκκρισή της. Επιπλέον, η καβεργολίνη ασκεί ντοπαμινεργική δράση μέσω της διέγερσης των υποδοχέων D₂ σε δόσεις από το στόμα υψηλότερες από εκείνες που είναι αποτελεσματικές στη μείωση των επιπέδων της προλακτίνης στον ορό.

Η μακράς διάρκειας δραστηριότητα της καβεργολίνης, αναφορικά με τη μείωση της προλακτίνης, οφείλεται πιθανώς στη μακρά παραμονή στο όργανο-στόχο, όπως υποδηλώνεται από τη βραδεία απέκκριση της συνολικής ραδιενέργειας από την υπόφυση μετά τη χορήγηση άπαξ δόσης σε αρουραίους ($t_{1/2}$ περίπου 60 ώρες).

Η φαρμακοδυναμική δράση της καβεργολίνης έχει μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, σε λεχώνες και σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία. Μετά από άπαξ χορήγηση της καβεργολίνης από το στόμα (0,3-1,5 mg) σημειώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε όλες τις ομάδες που μελετήθηκαν. Το αποτέλεσμα είναι άμεσο (εντός 3 ωρών από τη χορήγηση) και διαρκές (από 7 μέχρι 28 ημέρες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία και μέχρι 14-21 ημέρες σε λεχώνες). Η δράση της στη μείωση της

προλακτίνης εξαρτάται από τη δόση όσον αφορά τόσο στο βαθμό της δραστηριότητας, όσο και στη διάρκεια της δράσης.

Αναφορικά με τα ενδοκρινικά αποτελέσματα της καβεργολίνης που δεν έχουν σχέση με την αντιπρολακτιναιμική δράση, τα στοιχεία που υπάρχουν στον άνθρωπο επιβεβαιώνουν τα πειραματικά ευρήματα σε πειραματόζωα, όπου καταδεικνύεται ότι η υπό μελέτη ουσία χαρακτηρίζεται από πολύ επιλεκτική δράση με καμία επίδραση στη βασική έκκριση άλλων ορμονών της υπόφυσης ή της κορτιζόλης. Η φαρμακοδυναμική δράση της καβεργολίνης, που δεν σχετίζεται με θεραπευτική δράση, αφορά μόνο μείωση στην αρτηριακή πίεση. Η μέγιστη υποτασική δράση σε άπαξ δόση παρατηρείται συνήθως κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου και είναι δόσοεξαρτώμενη, από την άποψη τόσο της μέγιστης μείωσης όσο και της συχνότητας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική και μεταβολική εικόνα της καβεργολίνης μελετήθηκαν σε υγιείς εθελοντές αμφοτέρων των φύλων καθώς και σε γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία. Μετά τη χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ουσίας από το στόμα, η ραδιενέργεια απορροφήθηκε ταχέως από τον γαστρεντερικό σωλήνα, καθώς το μέγιστο επίπεδο της ραδιενέργειας στο πλάσμα διήρκησε από 0,5 μέχρι 4 ώρες. Μέσα σε δέκα ημέρες από τη χορήγηση, το 18% και το 72% της ραδιενέργειας της ¹⁴C- cabergoline ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα αντιστοιχούσε στο 2% μέχρι 3% της δόσης που χορηγήθηκε.

Ο κύριος μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στα ούρα ήταν η 6-αλλυλο-8β- καρβοξυεργολίνη, που αντιστοιχούσε στο 4% μέχρι 6% της δόσης που χορηγήθηκε. Στα ούρα ανιχνεύθηκαν τρεις επιπρόσθετοι μεταβολίτες, που αντιστοιχούσαν συνολικά σε λιγότερο από το 3% της δόσης. Οι μεταβολίτες αποδείχθηκαν πολύ λιγότερο ισχυροί από την καβεργολίνη στην αναστολή της έκκρισης της προλακτίνης *in vitro*.

Το χαμηλό ποσοστό απέκκρισης της αμετάβλητης καβεργολίνης από τα ούρα επιβεβαιώθηκε επίσης και σε μελέτες με μη-ραδιενεργό προϊόν. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης της καβεργολίνης, που υπολογίστηκε από ποσοστά απέκκρισης στα ούρα, είναι μακρύς (περίπου 63 μέχρι 68 ώρες σε υγιείς εθελοντές και 79 μέχρι 115 ώρες σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία, όπως υπολογίστηκε με ραδιοανοσολογική δοκιμασία).

Η φαρμακοκινητική της καβεργολίνης βρέθηκε να είναι δόσοεξαρτώμενη σε υγιείς εθελοντές σε δόσεις από 0,5 μέχρι 1,5 mg. Με βάση τον χρόνο ημιζωής απέκκρισης, η σταθεροποιημένη κατάσταση θα πρέπει να επιτυγχάνεται μετά από 4 εβδομάδες, όπως επιβεβαιώθηκε από τα μέσα μέγιστα επίπεδα της καβεργολίνης στο πλάσμα που παρατηρούνται μετά από χορήγηση άπαξ δόσης (37 ± 8 pg/mL) και μετά από αγωγή πολλαπλών δόσεων για διάστημα 4 εβδομάδων (101 ± 43 pg/mL). Από πειράματα *in vitro* αποδείχθηκε ότι το φάρμακο, σε συγκεντρώσεις 0,1 μέχρι 10 ng/mL, δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 41% μέχρι 42%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ποντίκια που έλαβαν καβεργολίνη σε δόσεις έως 8 mg/kg/ημέρα (περίπου 55 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους) κατά την περίοδο της οργανογένεσης, υπήρξε τοξικότητα στη μητέρα αλλά όχι τερατογένεση.

Σε αρουραίους, δόση 0,012 mg/kg/ημέρα (περίπου 1/7 της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τους ανθρώπους) κατά την περίοδο της οργανογένεσης προκάλεσε αύξηση στις απώλειες εμβρύων μετά την εμφύτευση. Αυτές οι απώλειες, ενδέχεται να οφείλονται στις

ανασταλτικές ιδιότητες της καβεργολίνης έναντι της προλακτίνης στους αρουραίους. Σε ημερήσιες δόσεις των 0,5 mg/kg/ημέρα (περίπου 19 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους) κατά την περίοδο της οργανογένεσης σε κουνέλια, η καβεργολίνη προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα που χαρακτηρίζεται από απώλεια σωματικού βάρους και μειωμένη κατανάλωση τροφής. Σε κουνέλια, δόσεις 4 mg/kg/ημέρα (περίπου 150 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους) κατά την περίοδο της οργανογένεσης προκάλεσε αυξημένη εμφάνιση ποικίλων δυσμορφιών. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη με κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν δυσμορφίες ή εμβρυοτοξικότητα σχετιζόμενες με τη θεραπεία, σε δόσεις 8 mg/kg/ημέρα (περίπου 300 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη άνυδρη, λευκίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία περιέχονται σε γυάλινη σκουρόχρωμη φιάλη Τύπου I, με βιδωτό πώμα ασφαλείας από αλουμίνιο και αποξηραντική γέλη πυριτίου ή σε φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και εσωτερικό δοχείο από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE) που περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτίου. Κάθε φιάλη περιέχει 2, 4 ή 8 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οι φιάλες Dostinex διατίθενται με αποξηραντικό μέσο στο πώμα. Αυτό το αποξηραντικό μέσο δεν πρέπει να αφαιρείται.

Τα δισκία που περιέχονται σε φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE), πρέπει να απορρίπτονται μετά το πέρας 4 μηνών από το πρώτο άνοιγμα.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα,
Ελλάδα
Τηλέφωνο: 210 6785800

ΚΥΠΡΟΣ – ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),
Τηλ.: +357 22 817690

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44396/14-9-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

4-7-1994/14-9-2009
2-12-2009/4-12-2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2022