

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CENTRAC 10 mg δισκία

CENTRAC 20 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ή 20 mg πραζεπάμης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: Λακτόζη

Το φάρμακο αυτό περιέχει 93,73 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά δισκίο 10 mg.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 187,6 mg λακτόζης ανά δισκίο 20 mg.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άγχος.

Οι βενζοδιαζεπίνες συνιστώνται μόνο όταν οι διαταραχές είναι βαριάς μορφής, δημιουργούν ανικανότητα ή προκαλούν στον ασθενή έντονη δυσφορία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο κίνδυνος εξάρτησης ενδέχεται να αυξηθεί με την δόση και την διάρκεια της αγωγής. Επομένως, πρέπει να εφαρμόζονται η μικρότερη αποτελεσματική δόση και διάρκεια και η αναγκαιότητα συνέχισης της αγωγής πρέπει να επανεξετάζεται συχνά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η απότομη διακοπή ή η γρήγορη μείωση της δόσης της πραζεπάμης μετά από συνεχόμενη χρήση ενδέχεται να επισπεύσει τις αντιδράσεις απόσυρσης οι οποίες μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή. Για να μειώσετε τον κίνδυνο των αντιδράσεων απόσυρσης, διακόψτε την πραζεπάμη σταδιακά ή μειώστε την δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάρκεια αγωγής

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη. Ο ασθενής θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά και να εκτιμάται η αναγκαιότητα συνέχισης της αγωγής, ειδικότερα στην περίπτωση που είναι ελεύθερος συμπτωμάτων.

Γενικά, η συνολική διάρκεια της αγωγής δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8-12 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου σταδιακής διακοπής της.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις ενδέχεται να απαιτηθεί παράταση της αγωγής πέραν της μέγιστης συνιστώμενης διάρκειας. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να γίνει προηγουμένως επανέλεγχος της κατάστασης του ασθενούς από ειδικό γιατρό.

Δοσολογία

Ενήλικες: 10-60 mg την ημέρα, σε μια ή σε δύο δόσεις.

Ηλικιωμένοι: Σε ηλικιωμένα άτομα συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με διηρημένες ημερήσιες δόσεις από 10 έως 15 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του φαρμάκου σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην πραζεπάμη, στις άλλες βενζοδιαζεπίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, βαρεία μυασθένεια, σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο καθ' ύπνον αποφρακτικής άπνοιας, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανοχή:

Μετά από συνεχόμενη θεραπεία ενδέχεται να εμφανισθεί ανοχή στις βενζοδιαζεπίνες.

Εξάρτηση:

Η χρήση βενζοδιαζεπινών δυνατόν να δημιουργήσει σωματική και ψυχική εξάρτηση από αυτά τα φάρμακα.

Ο κίνδυνος εξάρτησης αυξάνει τη δόση κατά τη διάρκεια της αγωγής και είναι επίσης μεγαλύτερος σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες.

Αντιδράσεις απόσυρσης:

Όταν αναπτυχθεί εξάρτηση, η απότομη διακοπή ή η γρήγορη μείωση της δόσης θα συνοδεύεται από συμπτώματα απόσυρσης τα οποία δύναται να είναι απειλητικά για τη ζωή. Αυτά πιθανόν να αποτελούνται από κεφαλαλγίες, σπασμούς, τρόμο, κοιλιακές και μυϊκές κράμπες, έμετο, ναυτία, εφίδρωση, διάρροια, απώλεια όρεξης, μυϊκό πόνο, υπερβολικό άγχος, ένταση, αϋπνία, ανησυχία, δυσφορία, ζάλη, ίλιγγο, σύγχυση και ευερεθιστότητα.

Σοβαρότερες οξείες ενδείξεις και συμπτώματα απόσυρσης, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, περιλαμβάνουν αποπνικτική αναπνοή, αποπροσωποποίηση, υπερακουσία, αιμωδία και μυρμηγκιασμα των άκρων, υπερευαισθησία στο φως, το θόρυβο και τη σωματική επαφή, ακούσιες κινήσεις, διέγερση, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κρίσεις πανικού, υπεραντανακλαστικότητα, απώλεια βραχύχρονης μνήμης, υπερθερμία, τρομώδεις παραλήρημα, κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, μανία, ψύχωση, επιληπτικές κρίσεις και τάσεις αυτοκτονίας.

Φαινόμενο υποτροπής: Πρόκειται για παροδικό σύνδρομο όπου τα συμπτώματα τα οποία οδήγησαν στην αγωγή με βενζοδιαζεπίνες επανεμφανίζονται σε πιο έντονη μορφή, που είναι δυνατόν να παρουσιασθεί κατά τη διακοπή της αγωγής. Μπορεί να συνοδεύεται από άλλες αντιδράσεις όπως αλλοιώσεις της ψυχικής διάθεσης, άγχος ή διαταραχές του ύπνου και ανησυχία. Επειδή ο κίνδυνος του στερητικού φαινομένου ή του φαινομένου υποτροπής είναι μεγαλύτερος μετά την απότομη διακοπή αγωγής, συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά.

Κατάχρηση ουσιών:

Η κατάχρηση ουσιών αποτελεί γνωστό κίνδυνο των βενζοδιαζεπινών, και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αναλόγως όταν λαμβάνουν πραζεπάμη. Οι βενζοδιαζεπίνες ενδέχεται να υπόκεινται σε εκτροπή της χρήσης τους. Έχουν υπάρξει αναφορές θανάτων που σχετίζονται με υπερδοσολογία όταν γίνεται κατάχρηση των βενζοδιαζεπινών με άλλα κατασταλτικά του

κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών, άλλων βενζοδιαζεπινών, του αλκοόλ ή/και παράνομων ουσιών. Αυτοί οι κίνδυνοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν συνταγογραφείται ή χορηγείται πραζεπάμη. Προκειμένου να μειωθούν αυτοί οι κίνδυνοι, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με την κατάλληλη φύλαξη και απόρριψη του αχρησιμοποίητου φαρμάκου ώστε να προληφθεί η εκτροπή της χρήσης του (π.χ. μέσω φίλων ή συγγενών).

Διάρκεια αγωγής:

Η διάρκεια αγωγής θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχύτερη (βλ. παράγραφο 4.2), αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8-12 εβδομάδες συμπεριλαμβανομένης και της διαδικασίας σταδιακής διακοπής της αγωγής.

Παράταση πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος δεν επιτρέπεται χωρίς επανεκτίμηση της κατάστασης.

Θεωρείται απαραίτητο να ενημερωθεί ο ασθενής όταν αρχίσει την αγωγή ότι αυτή θα είναι περιορισμένης διάρκειας και να εξηγηθεί επακριβώς πώς θα μειωθεί σταδιακά η δοσολογία. Ακόμη είναι σημαντικό να είναι ενήμερος ο ασθενής για την πιθανότητα του φαινομένου υποτροπής (Rebound), έτσι ώστε να ελαττωθεί το άγχος από αυτά τα συμπτώματα που είναι δυνατόν να εμφανισθούν όταν διακοπεί το φάρμακο.

Όταν χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες με δράση μακράς διάρκειας όπως το CENTRAC, είναι σημαντικό να υπάρχει η προειδοποίηση ότι η μετάταξη σε βενζοδιαζεπίνες με μικρή διάρκεια δράσης δυνατόν να προκαλέσει φαινόμενα στέρησης.

Αμνησία:

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι δυνατόν να προκαλέσουν προχωρητική αμνησία. Η κατάσταση αυτή παρουσιάζεται πιο συχνά μερικές ώρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου, γι' αυτό προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος πρέπει να είναι σε θέση να έχουν συνεχόμενο ύπνο 7-8 ωρών (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Ψυχιατρικές και «παράδοξες» αντιδράσεις:

Όταν χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται αντιδράσεις τέτοιες όπως ανησυχία, ταραχή, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθήσεις, μανία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψυχωσικές διαταραχές, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριφοράς.

Εφόσον παρουσιαστεί κάποια από αυτές, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου. Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανισθούν οι αντιδράσεις αυτές σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή.

Οι ηλικιωμένοι λαμβάνουν μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ηλικιωμένους ή αδύναμους ασθενείς, η αρχική δόση πρέπει να είναι χαμηλή και να γίνονται βαθμιαία προσαυξήσεις, σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενή, προκειμένου να αποκλεισθεί η αταξία ή η υπερβολική καταβολή (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης).

Επίσης μικρότερη δόση συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω του κινδύνου καταστολής της αναπνοής.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πραζεπάμη για μακρά χρονικά διαστήματα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε γενικές εξετάσεις αίματος και σε εξετάσεις της ηπατικής τους λειτουργίας. Κατά τη

θεραπεία των ασθενών με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να τηρούνται επίσης οι συνήθειες προφυλάξεις.

Επίσης, σε ηπατική βλάβη, επειδή επιβραδύνεται ο μεταβολισμός, παρατείνεται σημαντικά η δράση του φαρμάκου.

Η χορήγηση βενζοδιαζεπινών δεν συνιστάται σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια, επειδή υπάρχει η προδιάθεση για πρόκληση εγκεφαλοπάθειας.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνιστώνται για την αρχική αντιμετώπιση ψυχωσικών παθήσεων.

Η πραζεπάμη δεν συνιστάται για χρήση σε ψυχωσικές καταστάσεις ή σε ψυχιατρικές διαταραχές στις οποίες το άγχος δεν είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνες για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης ή του άγχους που συνοδεύεται από κατάθλιψη (μπορεί να προκαλέσουν αυτοκτονικότητα).

Οι βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες.

Δεδομένου ότι η πραζεπάμη έχει κατασταλτικές δράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς, να αποφεύγουν την ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ και άλλων φαρμάκων που καταστέλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πραζεπάμη. Η ταυτόχρονη χρήση CENTRAC και οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κώμα και θάνατο.

Λόγω αυτών των κινδύνων, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση κατασταλτικών φαρμάκων όπως είναι οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφών φαρμάκων όπως το CENTRAC με οπιοειδή θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν ληφθεί η απόφαση να συνταγογραφηθεί το CENTRAC ταυτόχρονα με οπιοειδή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι η βραχύτερη δυνατή (βλ. επίσης γενική σύσταση για τη δόση στην παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής και καταστολής του ΚΝΣ. Από αυτήν την άποψη, συνιστάται ιδιαίτερα να παρέχεται ενημέρωση στους ασθενείς και στους παρόχους φροντίδας τους (κατά περίπτωση) ώστε να γνωρίζουν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αν η πραζεπάμη πρόκειται να συνδυασθεί με άλλους ψυχοτρόπους παράγοντες ή αντιεπιληπτικά φάρμακα, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην φαρμακολογία των παραγόντων που θα χρησιμοποιηθούν, ιδιαίτερα αν πρόκειται για γνωστές ενώσεις, που μπορεί να ενισχύσουν τη δράση της πραζεπάμης, όπως είναι οι φαινοθειαζίνες, τα ναρκωτικά, τα βαρβιτουρικά, οι αναστολείς ΜΑΟ και άλλα αντικαταθλιπτικά.

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών μπορεί να επιτείνει τις νευρομυϊκές διαταραχές, όπως είναι η βαρεία μυασθένεια.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στο γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Έκδοχα

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται: Παράλληλη λήψη οιοπνεύματος. Η κατασταλτική δράση επιτείνεται όταν το φάρμακο χορηγείται μαζί με οινόπνευμα. Αυτό επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη: Συνδυασμός με κατασταλτικά του ΚΝΣ.

Οι βενζοδιαζεπίνες, συμπεριλαμβανομένης της πραζεπάμης, προκαλούν αθροιστικές κατασταλτικές δράσεις στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης αναπνευστικής καταστολής, σε περιπτώσεις συγχορήγησης με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ όπως οπιοειδή, βαρβιτουρικά, φαινοθειαζίνες ή άλλα αντιψυχωσικά (νευροληπτικά), υπνωτικά, αγχολυτικά/ηρεμιστικά, αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης ή άλλα αντικαταθλιπτικά, ναρκωτικά, αναλγητικά, αντιεπιληπτικά, αναισθητικά και ηρεμιστικά αντισταμινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Επομένως, αν η πραζεπάμη συνδυασθεί με τέτοια φάρμακα, που δρουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, πρέπει να δοθεί προσοχή στα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των παραγόντων που θα χρησιμοποιηθούν.

Στην περίπτωση αναλγητικών οπιοειδών μπορεί επίσης να παρουσιασθεί ενίσχυση της ευεξίας που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της σωματικής εξάρτησης.

Η ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών φαρμάκων όπως είναι οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφών φαρμάκων όπως το CENTRAC με οπιοειδή αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής του ΚΝΣ, αναπνευστικής καταστολής, κώματος και θανάτου λόγω αθροιστικής κατασταλτικής δράσης στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να περιορίζονται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φάρμακα που αναστέλλουν συγκεκριμένα ηπατικά ένζυμα (ιδιαίτερα το κυτόχρωμα P450) δυνατόν να επιτείνουν τη δραστηριότητα των βενζοδιαζεπινών. Σε μικρότερο βαθμό αυτό ισχύει επίσης για τις βενζοδιαζεπίνες που μεταβολίζονται σε σύζευξη.

Οι αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν το μεταβολισμό της πραζεπάμης και να αυξήσουν την πιθανότητα τοξικότητας.

Επίσης, το οινόπνευμα καθώς και η δισουλφιράμη και η σιμετιδίνη, παρατείνουν σημαντικά τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου.

Αν η πραζεπάμη χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του άγχους, που συσχετίζεται με καταστάσεις σωματικής νόσου, πρέπει να δοθεί προσοχή σε πιθανή φαρμακευτική αλληλεπίδραση με τα συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να αυξήσουν τις επιδράσεις της πραζεπάμης, επειδή τα από του στόματος αντισυλληπτικά αναστέλλουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό και, με τον τρόπο αυτό, αυξάνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων βενζοδιαζεπινών, που υποβάλλονται σε οξειδωση. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντισυλληπτική θεραπεία πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση για ενδείξεις αυξημένης δράσης της πραζεπάμης.

Οι βενζοδιαζεπίνες πρέπει να συνδυάζονται με προσοχή με την κλοζαπίνη επειδή θα μπορούσαν να προκαλέσουν προσθετικές ενέργειες καταστολής του ΚΝΣ. Στους ασθενείς, που λαμβάνουν κλοζαπίνη ταυτόχρονα ή μετά από θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες, έχει παρατηρηθεί σπανίως σοβαρή σύγχυση, υπόταση και καταστολή του αναπνευστικού. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλοζαπίνη, οι δόσεις έναρξης των βενζοδιαζεπινών πρέπει να είναι περίπου το ήμισυ της συνήθους δόσης, μέχρις ότου το φάρμακο δοκιμασθεί στο συγκεκριμένο ασθενή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με την πραζεπάμη σε έγκυες γυναίκες. Αν το φάρμακο συνταγογραφηθεί σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να προειδοποιείται

ότι οφείλει να συμβουλευθεί τον γιατρό της σχετικά με τη διακοπή του φαρμάκου εφόσον σκοπεύει να καταστεί ή υπάρχει υποψία ότι είναι έγκυος.

Τα δεδομένα που αφορούν σε τερατογένεση, που σχετίζεται με έκθεση του ανθρώπου σε βενζοδιαζεπίνες, είναι αντιφατικά. Υπάρχουν ενδείξεις από κάποιες αρχικές μελέτες ότι η έκθεση κατά την κύηση μπορεί να συσχετίζεται με συγγενείς δυσπλασίες. Μεταγενέστερες μελέτες δεν απέδειξαν σαφώς το συσχετισμό μεταξύ της χρήσης βενζοδιαζεπινών και της εμφάνισης τέτοιων ελλειμμάτων. Σε περιπτώσεις που υπήρξε συσχετισμός με βενζοδιαζεπίνες, η έκθεση είχε γίνει κυρίως στο πρώτο τρίμηνο. Συνεχής χορήγηση κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου μπορεί να σχετίζεται με καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης. Η χρήση κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου και μέχρι τον τοκετό σχετίζεται με νεογνικές επιπλοκές, που περιλαμβάνουν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, σύνδρομο υποτονικού βρέφους (υποτονία, λήθαργος και δυσκολίες στο θηλασμό) και σύνδρομο στέρησης (τρόμος, ευερεθιστότητα, υπέρτονία, διάρροια/έμετος και εργώδης θηλασμός). Εάν οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει βενζοδιαζεπίνες, θα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η πραζεπάμη δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός:

Αφού οι βενζοδιαζεπίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Η χρήση πραζεπάμης σε υψηλές δόσεις μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς αρουραίους, πιθανόν λόγω καθυστερημένης σπερματογένεσης. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας και του ζευγαρώματος των θηλυκών στους αρουραίους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καταστολή, αμνησία, ελαττωμένη συγκέντρωση και μειωμένη μυϊκή λειτουργία μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Αν η διάρκεια του ύπνου είναι ανεπαρκής, η πιθανότητα μειωμένης εγρήγορσης δυνατόν να αυξηθεί (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια διπλά-τυφλών μελετών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, με την τυπική, συνολική δοσολογία των 30 mg διηρημένων, ημερησίως.

Ελεγχόμενες μελέτες άπαξ, νυκτερινού, ευέλικτου δοσολογικού σχήματος έδειξαν δοσοεξαρτώμενη συχνότητα εμφάνισης των ίδιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αυτά τα ευρήματα είναι χαρακτηριστικά των βενζοδιαζεπινών.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα 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 MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Σύγχυση, έντονα όνειρα
	Μη γνωστές	Κατάχρηση ουσιών* (βλ.

		παράγραφο 4.4), φαρμακευτική εξάρτηση* (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υπνηλία
	Συχνές	Αταξία, ζάλη, κεφαλαλγία, υπερκινητικότητα, αίσθημα ζάλης, δυσαρθρία, τρόμος
	Όχι συχνές	Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Θαμπή όραση
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ξηροστομία, γαστρεντερική διαταραχή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εφίδρωση, δερματικό εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Ουρογεννητική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, αδυναμία
	Όχι συχνές	Οίδημα κάτω άκρων
	Μη γνωστές	Σύνδρομο απόσυρσης φαρμάκου* (βλ. παράγραφο 4.4)
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη γνωστές	Αρτηριακή πίεση μειωμένη, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, σωματικό βάρος αυξημένο

* καταγράφηκε κατά την διάρκεια επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Με τη χρήση των βενζοδιαζεπινών έχουν αναφερθεί υπνηλία, αίσθημα αιμοδίας, μειωμένη εγρήγορση, σύγχυση, κόπωση, κεφαλαλγία, ίλιγγος, μυϊκή αδυναμία, αταξία ή διπλωπία. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συνήθως εξαφανίζονται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ενίοτε αναφέρθηκαν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές, αλλοιώσεις της γενετήσιας ορμής ή δερματικές αντιδράσεις.

Αμνησία

Κατά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μπορεί να παρουσιασθεί προχωρητική αμνησία. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με μεγαλύτερες δοσολογίες. Τα φαινόμενα της αμνησίας μπορεί να συνοδεύονται με ανάρμοστη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάθλιψη

Κατά τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών είναι δυνατόν να εκδηλωθεί προϋπάρχουσα κατάθλιψη.

Ψυχιατρικές και «παράδοξες» αντιδράσεις

Όταν χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται αντιδράσεις τέτοιες όπως ανησυχία, δυσκολία στο να αποκοιμηθεί ο ασθενής και διαταραγμένη συνέχιση του ύπνου, οξείες καταστάσεις διέγερσης, άγχος, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθήσεις, μανία εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψυχώσεις, συχνοί μυϊκοί σπασμοί, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριφοράς.

Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανισθούν σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Εξάρτηση

Η χρήση (ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις) μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη σωματικής εξάρτησης: διακοπή της θεραπείας μπορεί να καταλήξει σε φαινόμενα στέρησης ή υποτροπής (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Μπορεί να παρουσιασθεί ψυχική εξάρτηση. Έχει αναφερθεί κατάχρηση βενζοδιαζεπινών (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Με την πραζεπάμη έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνότερες είναι ζάλη, αδυναμία, αίσθημα ζάλης, υπνηλία, καταστολή, κόπωση, αστάθεια, αταξία, ιδίως στα ηλικιωμένα άτομα που μπορεί επιπλέον να παρουσιάσουν σύγχυση. Σπανιότερα παρατηρούνται υπόταση, γαστρεντερικές διαταραχές, οπτικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ίλιγγος, διαταραχές της γενετήσιας ορμής, αμνησία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αύξηση βάρους, τρόμος, ζωντά όνειρα, κακή άρθρωση λόγου, αίσθημα παλμών, διέγερση, ξηροστομία, εφίδρωση. Έχουν αναφερθεί και παράδοξες αντιδράσεις, όπως, διέγερση, επιθετικότητα και διαταραχές του ύπνου.

Έχουν αναφερθεί παροδικές και αναστρέψιμες παρεκκλίσεις στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, καθώς και μικρές μειώσεις της πίεσης του αίματος και αυξήσεις του σωματικού βάρους. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριελάμβαναν κνησμό, παροδικά δερματικά εξανθήματα, οίδημα ποδιών, αρθραλγίες, διάφορα ενοχλήματα στο ουρογεννητικό, θαμπή όραση και συγκοπτικά επεισόδια.

Επειδή έχει μακρό χρόνο δράσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαρκούν πολλές ώρες μετά την τελευταία λήψη. Για τον ίδιο λόγο μπορεί να παρουσιαστούν αθροιστικά φαινόμενα μερικές ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, με άπαξ χορήγηση το βράδυ, κυμαινόμενων δόσεων, έδειξαν δόσοεξαρτώμενη συχνότητα εμφάνισης, αυτών των ίδιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αυτά τα ευρήματα είναι χαρακτηριστικά των βενζοδιαζεπινών.

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 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

Όπως ισχύει και με τις άλλες βενζοδιαζεπίνες η υπερδοσολογία δεν αποτελεί κίνδυνο για τη ζωή, εκτός και αν συνδυαστεί με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανόμενου και του οιοπνεύματος).

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να έχουν ληφθεί πολλαπλά φάρμακα.

Για να αντιμετωπιστεί η υπερδοσολογία με από του στόματος λαμβανόμενες βενζοδιαζεπίνες, πρέπει να προκληθεί έμετος (εντός μιας ώρας) εφόσον ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του ή πλύση στομάχου αφού έχουν προστατευθεί οι αναπνευστικές οδοί, αν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του. Αν δεν αναμένεται ωφέλεια από την κένωση του στομάχου χορηγείται ενεργοποιημένος άνθρακας για να ελαττωθεί η απορρόφηση. Θα πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή για τις αναπνευστικές και καρδιαγγειακές λειτουργίες σε εντατική μονάδα.

Η υπόταση, αν και απίθανο να εμφανισθεί, μπορεί να ελεγχθεί με αγγειοσυσπαστικά (π.χ. διτρυγική λεβαρτερενόλη ή διτρυγική μεταραμινόλη).

Η υπερδοσολογία με βενζοδιαζεπίνες συνήθως εκδηλώνεται με ποικίλου βαθμού καταστολή του ΚΝΣ που κυμαίνεται από υπνηλία μέχρι κόμα.

Σε ήπιες περιπτώσεις τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπνηλία, πνευματική σύγχυση και λήθαργο. Σε πιο σοβαρές καταστάσεις εκδηλώνονται αταξία, υποτονία, υπόταση, καταστολή της αναπνοής, σπάνια κόμα και πολύ σπάνια θάνατος.

Η φλουμαζενίλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο.

Η φλουμαζενίλη, ένας ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης, ενδείκνυται για την πλήρη ή μερική αναστροφή των κατασταλτικών ενεργειών των βενζοδιαζεπινών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν είναι γνωστή η λήψη υπερβολικής δόσης βενζοδιαζεπίνης ή υπάρχει σχετική υποψία. Η φλουμαζενίλη πρέπει να χρησιμοποιείται ως επικουρική αγωγή, όχι ως υποκατάστατο της κατάλληλης αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας με βενζοδιαζεπίνες. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φλουμαζενίλη πρέπει να παρακολουθούνται για υποτροπή της καταστολής, αναπνευστική καταστολή και άλλες υπολειπόμενες ενέργειες των βενζοδιαζεπινών, για κατάλληλο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της αγωγής. Ο υπεύθυνος γιατρός πρέπει να γνωρίζει τον κίνδυνο σπασμών, που συσχετίζεται με τη θεραπεία με φλουμαζενίλη, ιδιαίτερα σε άτομα που χρησιμοποιούν βενζοδιαζεπίνες για μεγάλα χρονικά διαστήματα και σε άτομα που έλαβαν υπερδοσολογία με κυκλικά αντικαταθλιπτικά. Πριν από τη χρήση, ανατρέξτε στο πλήρες φύλλο οδηγιών της φλουμαζενίλης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγωγα βενζοδιαζεπίνης, κωδικός ATC: N05BA11

Η πραζεπάμη είναι ένα παράγωγο βενζοδιαζεπίνης.

(C₁₉H₁₇ClN₂O 7-Chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4 benzodiazepin-2-one). Σε μελέτες σε υγιή άτομα έχει αποδειχθεί ότι η πραζεπάμη έχει κατασταλτικές δράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι βενζοδιαζεπίνες ενεργούν στο επίπεδο της μεταιχμιακής περιοχής, της περιοχής του θαλάμου και του υποθαλάμου του ΚΝΣ και μπορούν να προκαλέσουν οποιοδήποτε επίπεδο καταστολής του ΚΝΣ απαιτείται, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής, της ύπνωσης, της χαλάρωσης των σκελετικών μυών και της αντεπιληπτικής δράσης. Πρόσφατα δεδομένα, υποδηλώνουν ότι οι βενζοδιαζεπίνες ασκούν τις δράσεις τους μέσω της ενίσχυσης του συμπλόκου υποδοχέων γάμα αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) – βενζοδιαζεπίνης. Το GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, που ασκεί τις δράσεις του σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες υποδοχέων, που ονομάζονται GABA-A και GABA-B. Η GABA-A είναι ο κύρια υποκατηγορία υποδοχέων στο ΚΝΣ και θεωρείται ότι ενέχεται στις δράσεις των αγχολυτικών και των κατασταλτικών.

Πιστεύεται ότι δημιουργείται σύζευξη μεταξύ των ειδικών υποκατηγοριών υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης (BNZ) και των υποδοχέων GABA-A. Τρεις τύποι υποδοχέων BNZ εντοπίζονται στο ΚΝΣ και άλλους ιστούς. Οι υποδοχείς BNZ₁ βρίσκονται στην παρεγκεφαλίδα και το φλοιό του εγκεφάλου, οι υποδοχείς BNZ₂ βρίσκονται στο φλοιό του εγκεφάλου και το

νωτιαίο μυελό και οι υποδοχείς BNZ₃ βρίσκονται στους περιφερικούς ιστούς. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων BNZ₁ θεωρείται ότι επάγει τον ύπνο, ενώ οι υποδοχείς BNZ₂ επηρεάζουν τη μυϊκή χαλάρωση, την αντιεπιληπτική δράση, τον κινητικό συντονισμό και τη μνήμη. Οι βενζοδιαζεπίνες συνδέονται κατά μη ειδικό τρόπο με τους BNZ₁ και BNZ₂, γεγονός το οποίο τελικά ενισχύει τις δράσεις του GABA. Αντίθετα από τα βαρβιτουρικά, που ενισχύουν την απόκριση των GABA, αυξάνοντας το χρονικό διάστημα κατά το οποίο είναι ανοικτοί οι διάλυλοι χλωριούχων ιόντων, οι βενζοδιαζεπίνες ενισχύουν τις δράσεις του GABA αυξάνοντας την εκλεκτική συγγένεια του GABA με τον GABA υποδοχέα. Η δέσμευση του GABA με την περιοχή, ανοίγει το διάλυλο χλωριούχων ιόντων με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, γεγονός που εμποδίζει την περαιτέρω διέγερση του κυττάρου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση άπαξ δόσεων πραζεπάμης σε υγιή άτομα, τα μέγιστα επίπεδα του κύριου μεταβολίτη νορπραζεπάμη (δισμεθυλδιαζεπάμη) στον ορό ανευρέθησαν 6 ώρες μετά τη χορήγηση, ενώ σημαντικές ποσότητες υπήρχαν ακόμη και ύστερα από 48 ώρες. Μεταβολίζεται πλήρως σε νορπραζεπάμη (φαινόμενο πρώτης διόδου από το ήπαρ).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του κύριου μεταβολίτη είναι 1 l/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σημαντική, ανώτερη του 97%. Η πραζεπάμη απορροφήθηκε αργά για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Με δοσολογικά σχήματα επανειλημμένης χορήγησης διατηρήθηκαν σταθερά τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό και παρατάθηκε ο χρόνος απέκκρισης.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ποικίλει από 30-150 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της νορπραζεπάμης που μετρήθηκε σε άτομα που έλαβαν 10 mg πραζεπάμης τρεις φορές την ημέρα για μια εβδομάδα, ήταν 63 (± 15 SD) ώρες πριν και 70 (± 10 SD) ώρες μετά την επανειλημμένη χορήγηση – μία μη σημαντική διαφορά. Η σταθεροποιημένη κατάσταση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 10-15 ημέρες.

Μεταβολισμός

Μελέτες του μεταβολισμού στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι, πριν απομακρυνθεί από τον οργανισμό, η πραζεπάμη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό σε 3-υδροξυπραζεπάμη και οξαζεπάμη. Οι βενζοδιαζεπίνες περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα και απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, Μεταλλαξιογένεση, Διαταραχή της Γονιμότητας

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

Η χορήγηση πραζεπάμης κατά τη διάρκεια της κύησης προκάλεσε αποβολές σε κουνέλια σε δόση >25 mg/kg και θάνατο σε αρουραίους, καθώς και θανάτους και δυσπλασίες στα έμβρυά τους σε δόση >1.000 mg/kg. Παρουσιάστηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους και αποβολές σε κουνέλια σε δόση 162πλάσια και 8πλάσια της δόσης σε ανθρώπους με βάση την επιφάνεια σώματος, αντίστοιχα.

Η λήψη πραζεπάμης μείωσε τη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους σε δόση 1.000 mg/kg, πιθανόν λόγω καθυστερημένης σπερματογένεσης, ενώ παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα και ζευγάρωμα σε θηλυκούς αρουραίους σε δόση >80 mg/kg.

Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, η χορήγηση πραζεπάμης σε δόση >25 mg/kg αύξησε τη θνησιμότητα των απογόνων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Centrac 10mg: μονοϋδρική λακτόζη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο αραβοσίτου, στεατικό μαγνήσιο, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές

Centrac 20mg: λακτόζη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο αραβοσίτου, στεατικό μαγνήσιο, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

ΠΡΟΣΟΧΗ

Χορηγείται με ειδική συνταγή του ν.3459/2006 περί ναρκωτικών, Πίνακας Δ.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία CENTRAC είναι συσκευασμένα σε κυψέλες (blister) από PVC και aluminium foil, σε κουτί που περιέχει 20 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Λ. Μεσογείων 243,

154 51, Ν. Ψυχικό

Τηλέφωνο: 210 6785800

Fax: 210 6785968

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Centrac 10mg: 41121/10/31-05-2011

Centrac 20mg: 41123/10/31-05-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: Centrac 10mg: 29 Μαρτίου 1979,
Centrac 20mg: 05 Δεκεμβρίου 1983
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2023