

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ
ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazole BEXAL 15 mg gélules gastro-resistantes	15 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
			Lansoprazole BEXAL 30 mg gélules gastro-resistantes	30 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
Γερμανία	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansopon 15mg	15 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
			Lansopon 30 mg	30 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Γαστροανθεκτικές κάψουλες, σκληρές	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ LANSOPON 15 MG, 30 MG, ΓΑΣΤΡΟΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΚΑΨΟΥΛΕΣ, ΣΚΛΗΡΕΣ (βλ. Παράρτημα Ι)

Το Lansopon 15 mg, 30 mg, σε σκληρές γαστροανθεκτικές κάψουλες, παραπέμφθηκε για διαιτησία σύμφωνα με το άρθρο 29 της οδηγίας 2001/83/EK του Συμβουλίου, όπως αυτή τροποποιήθηκε, μετά τις ανησυχίες που εξέφρασε η Γερμανία κατά τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης με τη Φινλανδία ως κράτος-μέλος αναφοράς. Οι ανησυχίες που εκφράστηκαν αναφέρονται στις διαφορές σε σχέση με τα προϊόντα αναφοράς όσον αφορά τη δοσολογία.

Εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και επούλωση του πεπτικού έλκους

Έχει αποδειχθεί ότι η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού θεραπεύει οριστικά το έλκος του δωδεκαδάκτυλου και τα περισσότερα γαστρικά έλκη. Αποδείχθηκε, επίσης, ότι η εν λόγω εκρίζωση προλαμβάνει την υποτροπή του έλκους χωρίς τη λήψη συντηρητικής αντιεκκριτικής αγωγής.

Η πρόσληψη λανσοπραζόλης των 30 mg σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1g, κλαριθρομυκίνη 250 ή 500 mg, ή μετρονιδαζόλη των 400 mg, δύο φορές ημερησίως, συνδέθηκε με ποσοστό εκρίζωσης που κυμαίνεται μεταξύ 71 και 94%, ενώ το ποσοστό επούλωσης του έλκους ξεπερνά κατά κανόνα το 80% σε καλά σχεδιασμένες μελέτες. Τα προκαταρκτικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία εκρίζωσης με βάση τη λανσοπραζόλη είναι αποτελεσματική στα παιδιά και στους ηλικιωμένους. Η τριπλή αγωγή με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, κλαριθρομυκίνη και είτε με αμοξικιλίνη είτε με μετρονιδαζόλη είναι η ευρύτερα αποδεκτή αγωγή για τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Ο συνδυασμός λανσοπραζόλης με ένα ή δύο αντιβιοτικά είχε ισοδύναμα αποτελέσματα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Η τριπλή αγωγή διάρκειας δεκατεσσάρων ημερών με βάση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων είναι πιο αποτελεσματική από δοσολογικά σχήματα επτά ημερών.

Μια μετά-ανάλυση των μελετών, κατά την οποία συγκρίθηκε η τριπλή αγωγή μίας εβδομάδας, δύο φορές ημερησίως, με αναστολέα αντλίας πρωτονίων, κλαριθρομυκίνη (C) και αμοξικιλίνη (A) (PCA) έναντι των αγωγών για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού που βασίζονται σε αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, κλαριθρομυκίνη και νιτροϊμιδαζόλη (N) (PCN), κατέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

Ο συνδυασμός με αντιβιοτικά είτε ως διπλή ή τριπλή θεραπεία κατέδειξε ποσοστό εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μεταξύ 80% και 90%. Η τριπλή αγωγή καθιστά δυνατή την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ποσοστό πάνω από 85% των κρουσμάτων σε ασθενείς με πεπτικό έλκος.

Σχέση ωφέλειας/ κινδύνου

Τα διαθέσιμα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της χορήγησης λανσοπραζόλης-αμοξικιλίνης-κλαριθρομυκίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην κλαριθρομυκίνη ή σε περίπτωση αποτυχίας της αγωγής, μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός λανσοπραζόλης-αμοξικιλίνης-μετρονιδαζόλης και σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης στις β-λακτάμες ενδείκνυται ο συνδυασμός λανσοπραζόλης-κλαριθρομυκίνης-μετρονιδαζόλης. Ωστόσο, προκειμένου να αποφευχθεί η αποτυχία της αγωγής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τοπικά σχήματα σχετικά με τη βακτηριδιακή ανθεκτικότητα και τοπικές οδηγίες.

Η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του Lansopon 15 mg, 30 mg κρίνεται θετική, υπό τον όρο ότι στην περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνονται οι κατάλληλες πληροφορίες για την αγωγή εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

ΛΟΓΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας:

- ότι σκοπός της παραπομπής ήταν να επέλθει συμφωνία επί της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος σε ό,τι αφορά τη δοσολογία για τη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού,
- ότι η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που πρότεινε ο αιτών αξιολογήθηκε βάσει των εγγράφων τεκμηρίωσης που υποβλήθηκαν και της επιστημονικής συζήτησης στο πλαίσιο της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας με τροποποιήσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, οι οποίες παρατίθεται στο παράρτημα ΙΙΙ για το Lansopron και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ΤΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ-ΜΕΛΟΥΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 29 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λανσοπραζόλη. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανakλά το τρέχον κείμενο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lansoprazole και σχετικές ονομασίες (βλ. έπε παράρτημα I), γαστροανθεκτική κάψουλα 15 mg, σκληρή
Lansoprazole και σχετικές ονομασίες (βλ. έπε παράρτημα I), γαστροανθεκτική κάψουλα 30 mg, σκληρή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρή κάψουλα περιέχει 15 ή 30 mg λανσοπραζόλη.

[Προς ολοκλήρωση σε εθνικό επίπεδο]

Για τα έκδοχα, βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

γαστροανθεκτική κάψουλα 15 mg, σκληρή

15 mg:

Αδιαφανής, κίτρινη σκληρή κάψουλα ζελατίνης, που περιέχει σφαιρίδια με εντεροδιαλυτή επικάλυψη.

30 mg:

Αδιαφανής, λευκή σκληρή κάψουλα ζελατίνης, που περιέχει σφαιρίδια με εντεροδιαλυτή επικάλυψη.

[Προς ολοκλήρωση σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία του έλκους δωδεκαδακτυλικού και στομάχου ενδοσκοπικά ή ακτινολογικά επιβεβαιωμένο.
- Θεραπεία της οισοφαγίτιδας από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση.
- Μακροπρόθεσμη προφύλαξη της οισοφαγίτιδας από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση.
- Για την εκρίζωση του *Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού* χορηγείται σε συνδυασμό με κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία και για την πρόληψη της υποτροπής των πεπτικών ελκών σε ασθενείς που πάσχουν από έλκη που σχετίζονται με το *Ελικοβακτηρίδιο* που πυλωρού.
- Σύνδρομο Zollinger-Ellison.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Θεραπεία δωδεκαδακτυλικού έλκους:

Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg μία φορά ημερησίως για 2 εβδομάδες. Σε ασθενείς οι οποίοι δε θεραπεύονται πλήρως εντός αυτής της περιόδου, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμάκου στην ίδια δόση για ακόμη δύο εβδομάδες.

Θεραπεία του γαστρικού έλκους:

Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες. Το έλκος θεραπεύεται συνήθως εντός 4 εβδομάδων, αλλά στους ασθενείς που δε θεραπεύονται πλήρως εντός αυτής της περιόδου, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμάκου στην ίδια δόση για ακόμη 4 εβδομάδες.

Θεραπεία της οισοφαγίτιδας από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση:

Η συνιστώμενη δόση λανσοπραζόλης είναι 30 mg μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες. Σε ασθενείς οι οποίοι δε θεραπεύονται πλήρως εντός αυτής της περιόδου, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση για ακόμη 4 εβδομάδες.

Προφύλαξη της οισοφαγίτιδας από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση:

15 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 30 mg ημερησίως εάν είναι απαραίτητο.

Εκρίζωση του *Ελικοβακτηρίδιου του Πυλωρού*:

30 mg λανσοπραζόλη 2 φορές ημερησίως για μια εβδομάδα σε συνδυασμό με έναν από τους ακόλουθους τρεις συνδυασμούς:

- α) αμοξυκιλίνη 1 g δύο φορές ημερησίως + κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως,
- β) κλαριθρομυκίνη 250 mg δύο φορές ημερησίως + μετρονιδαζόλη 400-500 mg δύο φορές ημερησίως,
- γ) αμοξυκιλίνη 1 g δύο φορές ημερησίως + μετρονιδαζόλη 400-500 mg δύο φορές ημερησίως.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες τοπικές οδηγίες (π.χ. εθνικές συστάσεις) σχετικά με τη βακτηριδιακή ανθεκτικότητα και την κατάλληλη χρήση και συνταγογράφηση των αντιβακτηριδιακών σκευασμάτων.

Σύνδρομο Zollinger-Ellison:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα και η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα είναι απαραίτητο. Έχουν χρησιμοποιηθεί ημερήσιες δόσεις μέχρι 180 mg. Εάν η απαραίτητη ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 120 mg, τότε πρέπει να χορηγείται σε δύο διαιρεμένες δόσεις.

Μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία:

Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, δεν πρέπει να χορηγείται υψηλότερη από τη φυσιολογική ημερήσια δόση των 30 mg σε αυτούς τους ασθενείς. Προσοχή πρέπει να δίδεται στη χορήγηση της λανσοπραζόλης σε ασθενείς με ελαφρώς έως μέτρια μειωμένη ηπατική λειτουργία. Στους ασθενείς με ελαφρώς μειωμένη ηπατική λειτουργία, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 mg. Στους ασθενείς με μέτρια μειωμένη ηπατική λειτουργία, η δόση πρέπει να περιοριστεί σε 15 mg ημερησίως. Λόγω της έλλειψης στοιχείων σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία, αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να θεραπεύονται με λανσοπραζόλη (παράγραφος 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση").

Παιδιά:

Η λανσοπραζόλη δε συνιστάται να χορηγείται σε παιδιά δεδομένου ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αποδειχτεί γι' αυτήν την ομάδα.

Ηλικιωμένοι: Λόγω της καθυστερημένης αποβολής της λανσοπραζόλης στους ηλικιωμένους μπορεί να είναι απαραίτητο να χορηγηθεί η θεραπεία σε δόσεις των 15-30 mg που προσαρμόζονται στις εξατομικευμένες απαιτήσεις. Ωστόσο, η ημερήσια δόση στους ηλικιωμένους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 mg.

Οι κάψουλες καταπίνονται ολόκληρες με λίγο υγρό. Οι κάψουλες είναι δυνατό να εκκενωθούν, όμως το περιεχόμενο δεν πρέπει να μασηθεί ή να αλεστεί. Η τροφή που λαμβάνεται συγχρόνως, επιβραδύνει και μειώνει την απορρόφηση της λανσοπραζόλης. Αυτό το φάρμακο παρουσιάζει την καλύτερη δράση της όταν λαμβάνεται με κενό στομάχι.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη λανσοπραζόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η διάγνωση των γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών και της οισοφαγίτιδας από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ενδοσκοπικά ή με άλλα κατάλληλα διαγνωστικά μέσα. Η οισοφαγίτιδα από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση μπορεί να μην εμφανίζεται ως έλκος ή/και ορατή βλάβη, επομένως σε ορισμένες περιπτώσεις η ενδοσκόπηση και μόνο μπορεί να μην είναι επαρκής.

Πρέπει να αποκλειστεί πιθανότητα του κακοήθους όγκου του στομάχου πριν από την έναρξη της θεραπείας με λανσοπραζόλη, διότι η λανσοπραζόλη μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση.

Η λανσοπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία. (βλέπε παράγραφος 4.2 “Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”)

Η λανσοπραζόλη έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με την ομεπραζόλη, και οι δύο αυξάνουν το γαστρικό pH, η περαιτέρω διαχείριση γίνεται σύμφωνα με την ομεπραζόλη. Η μειωμένη γαστρική οξύτητα που προκύπτει λόγω της λανσοπραζόλης αυξάνει τον αριθμό των γαστρικών βακτηριδίων που βρίσκονται φυσιολογικά στο γαστροεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με λανσοπραζόλη μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξανόμενο κίνδυνο γαστροεντερικών λοιμώξεων όπως είναι οι λοιμώξεις που οφείλονται στη σαλμονέλα και το *Campylobacter*.

Σε ασθενείς που πάσχουν από γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ως αιτιολογικός παράγοντας.

Λόγω των περιορισμένων δεδομένων για την ασφάλεια ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία συντήρησης για περισσότερο από 1 έτος, θα πρέπει να διεξάγεται τακτικός έλεγχος της θεραπείας και θα πρέπει να αξιολογείται λεπτομερώς το όφελος έναντι του κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. "5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια").

Εάν εμφανιστούν διαταραχές της όρασης κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χρήσης (> 1 έτος), θα πρέπει να ενημερώνεται ένας οφθαλμίατρος.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας φρουκτόζης, δυσανοχή γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράζης – ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό φάρμακο.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φάρμακα που σχετίζονται με το κυτόχρωμα P450

Δεδομένου ότι η λανσοπραζόλη μεταβολίζεται μέσω ενός ενζυμικού συστήματος μεταβολισμού φαρμάκων που σχετίζεται με το κυτόχρωμα P450 (CYP2C19 και CYP3A4), είναι πιθανόν να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του ίδιου ενζυμικού συστήματος.

Οι δράσεις άλλων φαρμάκων στη λανσοπραζόλη.

Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2C19

Τα φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2C19 είναι δυνατό να αυξήσουν τη συγκέντρωση πλάσματος της λανσοπραζόλης. Η φλουβοξαμίνη, ένας αναστολέας του CYP2C19, αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της λανσοπραζόλης έως το τετραπλάσιο.

Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4

Τα φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4 όπως η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, αναστολείς πρωτεάσεων, μακρολίδες κ.λπ. είναι δυνατό να αυξήσουν εμφανώς τις συγκεντρώσεις πλάσματος της λανσοπραζόλης.

Δράσεις της λανσοπραζόλης σε άλλα φάρμακα

Κετοκοναζόλη και ιτρακοναζόλη

Η απορρόφηση της κετοκοναζόλης και της ιτρακοναζόλης από το γαστρεντερικό σωλήνα ενισχύεται από την παρουσία γαστρικού οξέος. Η χορήγηση της λανσοπραζόλης είναι δυνατό να οδηγήσει σε χαμηλότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης και ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται. Η δράση μπορεί επίσης να εμφανιστεί εάν η λανσοπραζόλη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα με εξαρτώμενη από το pH απορρόφηση.

Διγοξίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση λανσοπραζόλης και διγοξίνης είναι δυνατό να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη, θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα πλάσματος και να προσαρμόζεται η δόση της διγοξίνης εάν είναι απαραίτητο.

Φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4

Η λανσοπραζόλη είναι δυνατό να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4. Απαιτείται προσοχή όταν συνδυάζεται η λανσοπραζόλη με φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.

Τακρολίμους

Η ταυτόχρονη χορήγηση της λανσοπραζόλης αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του τακρολίμους (ένα υπόστρωμα του CYP3A και του P-gp). Η παραμονή της λανσοπραζόλης αυξάνει τη μέση παραμονή του τακρολίμους έως και πάνω από 81%. Απαιτείται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων πλάσματος του τακρολίμους όταν αρχίζει ή ολοκληρώνεται η ταυτόχρονη θεραπεία με λανσοπραζόλη.

Καρβαμαζεπίνη

Απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (ένα υπόστρωμα του CYP3A) και λανσοπραζόλη. Ο συνδυασμός φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις καρβαμαζεπίνης καθώς επίσης και σε μειωμένες συγκεντρώσεις λανσοπραζόλης.

Φαινυτοΐνη

Μελέτες έχουν δείξει ότι η δόση της φαινυτοΐνης (υπόστρωμα του CYP2C19 και του CYP2C9) ίσως πρέπει να μειωθεί όταν χορηγείται ταυτόχρονα με λανσοπραζόλη. Απαιτούνται προσοχή και έλεγχος των συγκεντρώσεων πλάσματος φαινυτοΐνης κατά τον έναρξη και ολοκλήρωση της θεραπείας με λανσοπραζόλη.

Βαρφαρίνη

Απαιτούνται προσοχή και αυξανόμενη συχνότητα ελέγχου κατά την έναρξη ή την ολοκλήρωση της ταυτόχρονης θεραπείας με λαπραζόλη σε ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται με βαρφαρίνη.

Θεοφυλλίνη

Η λαπραζόλη προκαλεί μια μείωση 14% των συγκεντρώσεων πλάσματος της θεοφυλλίνης. Ορισμένοι ασθενείς είναι δυνατό να λάβουν εξατομικευμένα μία κλινικά σημαντική μείωση. Απαιτείται προσοχή όταν συνδυάζονται τα δύο φάρμακα.

Δεν έχουν αποδειχτεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις της λανσοπραζόλης με μη τα στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή τη διαζεπάμη, αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με λανσοπραζόλη και ΜΣΑΦ.

Τα αντιόξινα και η σουκραλφάτη είναι δυνατό να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της λανσοπραζόλης. Οπότε, η δόση λανσοπραζόλης πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή μετά.

Η λανσοπραζόλη έχει παρατηρηθεί *in vitro* να αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η λανσοπραζόλη είναι δυνατό να επηρεάζει τη μεταφορά με αυτήν την πρωτεΐνη προκαλώντας αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος των υποστρωμάτων της P-gp όπως είναι η διγοξίνη.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνδυάζεται η λανσοπραζόλη με φάρμακα τα οποία έχουν

περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη, δεδομένου ότι δεν έχει ερευνηθεί εκτενώς η επίδραση της λανσοπραζόλης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων.

Η θεραπεία της λοίμωξης με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει σχεδιαστεί να συνδυάζεται με την ταυτόχρονη χορήγηση λαπραζόλης, κλαριθρομυκίνης και ενός ακόμη αντιβιοτικού. Η επιρροή αυτής της συνδυασμένης χορήγησης δεν έχει ερευνηθεί ακόμα συστηματικά. Για λόγους θεωρητικών εκτιμήσεων, οι ενισχυμένες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για λόγους προφύλαξης. Για το λόγο αυτό συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων ορών άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εβδομαδιαίας θεραπείας εκκρίωσης. Αυτό αφορά ιδιαίτερα αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται επίσης μέσω του συστήματος κυτοχρωμάτων P450.

Έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα οι εξής αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη λανσοπραζόλη και στο/ στα ένα/ δύο αντιβιοτικό/ -α που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία εκκρίωσης:

Ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα	Δοσολογία και διάρκεια της συνδυασμένης χορήγησης	Δράση *
λανσοπραζόλη + κλαριθρομυκίνη	30 mg + 500 mg 3 φορές ημερησίως για 5 ημέρες	Αυξημένα επίπεδα πλάσματος ενός μεταβολίτη της κλαριθρομυκίνης στα 16 %, αύξησαν τη βιοδιαθεσιμότητα της λαπραζόλης από 19% μέχρι 32%
λανσοπραζόλη + αμοξυκιλίνη	30 mg + 1000 mg 3 φορές ημερησίως για 5 ημέρες	Επιβραδύνει την πρόσληψη της αμοξυκιλίνης
λανσοπραζόλη + μετρονιδαζόλη	Not yet investigated	
λανσοπραζόλη+ κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλίνη	30 mg + 500 mg + 1000 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες	Αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα και την ημιζωή της λανσοπραζόλης κατά 30% κάθε αυξημένου επιπέδου πλάσματος ενός μεταβολίτη της κλαριθρομυκίνης κατά 30%.

* Οι επιδράσεις της κλαριθρομυκίνης στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λανσοπραζόλης είναι πιθανό να εξαρτώνται από το γονότυπο του CYP2C19 του ασθενή. Σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα εμφανίζονται πιο χαρακτηριστικές επιδράσεις απ' ότι σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα

Η πρόσληψη τροφών μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λανσοπραζόλης: συνιστάται η λανσοπραζόλη να λαμβάνεται πριν από τα γεύματα.

4.6 Κόπηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη λανσοπραζόλη όσον αφορά εγκυμονούσες που έχουν λάβει το φάρμακο. Μελέτες σε πειραματόζωα δε δείχνουν άμεσα ή έμμεσα επιβλαβή αποτελέσματα όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Επομένως, η χρήση της λανσοπραζόλης δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό εάν η λανσοπραζόλη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Οι μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδείξει την έκκριση λανσοπραζόλης στο γάλα. Η απόφαση σχετικά με το αν θα συνεχιστεί/ διακοπεί ο θηλασμός ή για το αν θα συνεχιστεί/ διακοπεί η θεραπεία με τη λανσοπραζόλη πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με τη λανσοπραζόλη για τη γυναίκα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Είναι δυνατό να εμφανιστούν παρενέργειες του φαρμάκου όπως ίλιγγος και κόπωση (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Υπό αυτές τις συνθήκες είναι δυνατό να μειωθεί η δυνατότητα αντίδρασης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Πολύ συνηθισμένες (>1%)	Συνηθισμένες (0.1-1%)	Σπάνιες (0.01-0.1%)	Πολύ σπάνιες (<0.01%)
Γαστρεντερικό	ναυτία, διάρροια, στομαχικό άλγος, δυσκοιλιότητα, έμετος, μετεωρισμός και δυσπεψία.		Ξηροστομία, ξηρότητα του λαιμού, γλωσσίτιδα, μονυλίαση του οισοφάγου, παγκρεατίτιδα	κολίτιδα, στοματίτιδα και μέλαινα γλώσσα.
Δέρμα και μαλλιά	έκζεμα, κνίδωση και κνησμός		Πετέχεια, πορφύρα, τριχόπτωση, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens- Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.	
Νευρικό σύστημα	πονοκέφαλος, ίλιγγος		ανησυχία, αϋπνία, νυσταγμός, κατάθλιψη, παραισθήση, σύγχυση, ίλιγγος και παραισθησία, υπνηλία, τρόμος	
Ήπαρ και νεφρά		Αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων	ηπατίτιδα, ίκτερος και διάμεση νεφρίτιδα.	
Αίμα			θρομβοκυτταροπενία, ηωζινοφιλία, πανκυτταροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία, αναιμία, λευκοπενία.	ακοκκιοκυτταραιμία
Καρδιαγγειακό			περιφερικό οίδημα, αίσθημα παλμών και θωρακικό άλγος.	
Διαταραχές μυοσκελετικού και συνδετικού ιστού			Μυϊκό και αρθρικό άλγος	
Αισθήσεις			Διαταραχές της γεύσης και διαταραχές της όρασης	
Ενδοκρινολογικές διαταραχές				Γυναικομαστία, γαλακτόρροια
Γενικά	Κόπωση		πυρετός, υπερίδρωση, βρογχική σύσπαση, ανικανότητα και αγγειοοίδημα.	Αναφυλακτικό σοκ, γενική δυσφορία
Εργαστηριακές εξετάσεις				Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν είναι γνωστές οι δράσεις της υπερβολικής δόσης λανσοπραζόλης σε ανθρώπους (αν και η οξεία τοξικότητα είναι μάλλον χαμηλή) και συνεπώς δεν μπορούν να δοθούν οδηγίες για τη θεραπεία της. Ωστόσο, σε μελέτες έχουν χορηγηθεί ημερήσιες δόσεις λανσοπραζόλης έως 180 mg χωρίς να εμφανιστούν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες για τα πιθανά συμπτώματα της υπερδοσολογίας λανσοπραζόλης. Η λανσοπραζόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά με την αιμοκάθαρση. Εάν είναι απαραίτητο, συνιστώνται η πλήση στομάχου, ο ενεργός άνθρακας και η συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας αντλίας πρωτονίων, κωδικός ATC: A02BC03.

Η λανσοπραζόλη είναι ένας γαστρικός αναστολέας αντλίας πρωτονίων. Εμποδίζει το τελικό στάδιο σχηματισμού του γαστρικού οξέος αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της H^+/K^+ ATPάσης των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου. Η αναστολή είναι εξαρτώμενη από τη δόση και αντιστρεπτή, και η δράση έχει εφαρμογή στη βασική όπως επίσης και στην προκαλούμενη έκκριση του γαστρικού οξέος. Η λανσοπραζόλη συγκεντρώνεται στα τοιχωματικά κύτταρα και ενεργοποιείται στο όξινο περιβάλλον τους, όπου αντιδρά με τη σουλφυδρική ομάδα της H^+/K^+ ATPάσης προκαλώντας την αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας.

Δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος:

Η λανσοπραζόλη είναι ένας ειδικός αναστολέας της αντλίας πρωτονίων των τοιχωματικών κυττάρων. Μια εφάπαξ δόση λανσοπραζόλης των 30 mg από του στόματος αναστέλλει την από την πενταγαστρίνη προκαλούμενη έκκριση γαστρικού οξέος κατά περίπου 80%. Μετά από επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση για επτά ημέρες, επιτυγχάνεται η αναστολή περίπου του 90% της έκκρισης γαστρικού οξέος. Έχει αντίστοιχη επίδραση στη βασική έκκριση γαστρικού οξέος. Μια εφάπαξ δόση των 30 mg από του στόματος μειώνει τη βασική έκκριση κατά περίπου 70%, και συνεπώς ανακουφίζονται τα συμπτώματα των ασθενών ξεκινώντας από την πρώτη δόση. Μετά από οκτώ ημέρες επαναλαμβανόμενης χορήγησης η μείωση είναι περίπου 85%. Μια σύντομη ανακούφιση των συμπτωμάτων προκύπτει λαμβάνοντας 30 mg ημερησίως, και οι περισσότεροι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος αναρρώνουν εντός 2 εβδομάδων, ασθενείς με γαστρικό έλκος και οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση εντός 4 εβδομάδων.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή:

Η λανσοπραζόλη αδρανοποιείται σύντομα από το γαστρικό οξύ και συνεπώς η λανσοπραζόλη χορηγείται σε μορφή επικαλυμμένων κοκκίων με ουσίες οι οποίες δε διαλύονται εντός του στομάχου αλλά στο έντερο σε κάψουλες ζελατίνης. Η απορρόφηση από το δωδεκαδάκτυλο είναι γρήγορη και η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος επιτυγχάνεται μέσα σε 1.5-2.0 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από μία εφάπαξ δόση των 30 mg και μετά από επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση είναι 80-90%. Λήψη τροφής επιβραδύνει το ποσοστό απορρόφησης της λανσοπραζόλης και μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητά της (AUC) περίπου 25%. Τα αντιόξινα και η σουκραλφάτη είναι δυνατό να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της λανσοπραζόλης. Η σύνδεση της λανσοπραζόλης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 95%, αλλά αυτό δεν έχει βρεθεί να έχει σημαντική επίδραση σε άλλα φάρμακα τα οποία δεσμεύονται σε πρωτεΐνες.

Μεταβολισμός και αποβολή:

Ο μεταβολισμός της λανσοπραζόλης καταλύεται κυρίως από το ένζυμο CYP2C19. Το ένζυμο CYP3A4 συμβάλλει επίσης στο μεταβολισμό. Το CYP2C19 υπόκειται στο γενετικό πολυμορφισμό και 2-6% του πληθυσμού είναι άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (poor metabolisers, PMs), είναι ομοζυγώτες για ένα αλληλόμορφο γονίδιο μεταλλάξεων του CYP2C19 και επομένως στερούνται το λειτουργικό ένζυμο CYP2C19. Η έκφραση της λανσοπραζόλης είναι πολλαπλώς υψηλότερη στους PMs απ' ό,τι σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (extensive metabolisers, EMs).

Ο χρόνος ημιζωής αποβολής της λανσοπραζόλης είναι 1,0-2,0 ώρες. Δεν υπάρχει καμία μεταβολή του χρόνου ημιζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια εφάπαξ δόση λανσοπραζόλης έχει ανασταλτική δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος, η οποία διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες. Δεδομένου ότι η λανσοπραζόλη ενεργοποιείται στα τοιχωματικά κύτταρα, η συγκέντρωση πλάσματός της δε σχετίζεται με την αναστολή του γαστρικού οξέος. Η λανσοπραζόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Τρεις μεταβολίτες έχουν αναγνωριστεί στο πλάσμα: το σουλφόνιο, 5-υδροξύ λανσοπραζόλη και το σουλφίδιο. Αυτοί οι μεταβολίτες δεν έχουν καμία σημαντική επίδραση στην έκκριση οξέος. Περίπου 15-50% των μεταβολιτών εκκρίνεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Τρεις μεταβολίτες έχουν αναγνωριστεί στα ούρα: 5-υδροξύ σουλφόνιο, 5-υδροξύ σουλφίδιο και 5-υδροξύ λανσοπραζόλη. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος η AUC της λανσοπραζόλης αυξάνεται σημαντικά και ο χρόνος ημιζωής αποβολής παρατείνεται, όμως δεν έχει ανιχνευθεί κανένα σημείο συσσώρευσης της λανσοπραζόλης. Η βιοδιαθεσιμότητα της λανσοπραζόλης δε μεταβάλλεται σημαντικά στη νεφρική ανεπάρκεια. Η αποβολή της λανσοπραζόλης καθυστερεί ελαφρώς στους ηλικιωμένους.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε δύο μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους, η λανσοπραζόλη παρήγαγε λόγω της αναστολής της έκκρισης οξέος, εξαρτώμενα από τη δόση γαστρική κυτταρική υπερπλασία ECL και καρκινοειδή κύτταρα ECL που σχετίζονται με την υπεργαστριναιμία και ατροφία αμφιβληστροειδούς. Η ατροφία αμφιβληστροειδούς δεν εμφανίστηκε πριν από 18 μήνες θεραπείας. Αυτό δεν εμφανίστηκε στους πιθήκους, τα σκυλιά ή τα ποντίκια. Στα ποντίκια αναπτύχθηκε η εξαρτώμενη από τη δόση γαστρική κυτταρική υπερπλασία ECL καθώς επίσης και όγκοι ήπατος και αδενώματα των όρχεων. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Αποτελέσματα μελετών για την καρκινογόνο δράση δείχνουν ότι η θεραπεία με λανσοπραζόλη σχετίζεται με την υπερπλασία των κυττάρων Leydig και τους καλοήθεις όγκους των κυττάρων Leydig σε αρουραίους.

Σε μελέτες με πειραματόζωα/ αρουραίους έχει βρεθεί εντερική μεταπλασία. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Sugar spheres (sucrose και maize starch)
Sodium laurilsulphate
Meglumine
Mannitol
Hypromellose
Macrogol 6000
Talc
Polysorbate 80
Titanium dioxide (E 171)

methacrylic acid ethyl acrylate copolymer, 1:1, κολλοειδές διάλυμα 30 %

Κενή κάψουλα:

Gelatin

Titanium dioxide (E 171)

Πρόσθετα για το Lansoprazole 15 mg:

Quinoline yellow (E 104)

[Προς ολοκλήρωση σε εθνικό επίπεδο]

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε άνω των 25°C.

Φυλάσσετε στην αυθεντική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψελίδων (Blister) αλουμινίου/ αλουμινίου (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazole 15 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 και 250 κάψουλες

Lansoprazole 30 mg:

2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 και 250 κάψουλες

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

[Προς ολοκλήρωση σε εθνικό επίπεδο]

6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Προς ολοκλήρωση σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Προς ολοκλήρωση σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Προς ολοκλήρωση σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ