

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**  
Wisperdon®

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ:**  
Κάθε δισκίο περιέχει 1mg ή 2mg ή 3mg ή 4mg ή 6mg ή 8mg Risperidone

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:**  
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:**

Το Wisperdon® ενδείκνυται για τη θεραπεία ομάδων ασθενών με σχιζοφρένεια, συμπεριλαμβανομένου του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, των οξείων σχιζοφρενικών εξάρσεων, της χρόνιας σχιζοφρένειας και άλλων ψυχωσικών καταστάσεων, στις οποίες θετικά συμπτώματα (όπως ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, διαταραχές σκέψης, εχθρότητα, καχυποψία) ή/και αρνητικά συμπτώματα (όπως άμβλυση του συναισθήματος, συναισθηματικά και κοινωνική απόσυρση, δυσκολία στην ομιλία) είναι έντονα. Το Wisperdon® επίσης, απαλύνει τις διαταραχές του συναισθήματος (όπως κατάθλιψη, συναισθήματα ενόχης, άγχος) που συσχετίζονται με τη σχιζοφρένεια.

Το Wisperdon® είναι επίσης αποτελεσματικό στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια συνεχούς θεραπείας σε ασθενείς που έχουν δείξει ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία.

Το Wisperdon® ενδείκνυται για τη συμπτωματική αγωγή των σοβαρών διαταραχών συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια στους οποίους συμπτώματα όπως επιθετικότητα (λεκτικές εκρήξεις – ξεσπάσματα, σωματική βιαιότητα), διαταραχές δραστηριότητας (διέγερση, ταραχή) ή ψυχωσικά συμπτώματα είναι έντονα και κάνουν τον ασθενή να υποφέρει ή τον οδηγούν σε ανικανότητα και πιθανό κίνδυνο ή αυτοτραυματισμό.

Σε ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό παθήσεων των εγκεφαλικών αγγείων να χορηγείται μόνο εφόσον δεν είναι δυνατή η αποτελεσματική οποιαδήποτε εναλλακτική μη φαρμακολογική αντιμετώπιση. Η συμπτωματική αγωγή με Wisperdon® θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχείας διάρκειας και μόνον υπό τη στενή επίβλεψη ειδικού.

Το Wisperdon® ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σταθεροποιητές της διάθεσης στην αντιμετώπιση των μακίων επεισοδίων που συνοδεύονται με διπολικές διαταραχές. Αυτά τα επεισόδια χαρακτηρίζονται από συμπτώματα όπως, αυξημένη, εκτενή ή ευερέθιστη διάθεση, πληθωρική αυτοεκτίμηση, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, καταπιεσμένη ομιλία, σκέψεις καταγωγής, δυσκολία συγκέντρωσης, της προσοχής ή φτωχή κρίση συμπεριλαμβανομένης διασπαστικής ή επιθετικής συμπεριφοράς.

Το Wisperdon® ενδείκνυται για τη θεραπεία αναπτυξιακών και άλλων διαταραχών διασπαστικής συμπεριφοράς σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες με υπό του μέσου όρου διανοητική λειτουργία ή πνευματική καθυστέρηση στους οποίους καταστροφικές συμπεριφορές (π.χ. επιθετικότητα, παρορμητικότητα και αυτο-επιβλαβείς συμπεριφορές) είναι έντονες.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Wisperdon® μπορεί να χορηγηθεί ως δισκία, επιγλωσσια δισκία ή πόσιμο διάλυμα. Το επιγλωσσιο δισκίο Wisperdon® πρέπει να τοποθετηθεί πάνω στη γλώσσα. Σε διάστημα δευτερολέπτων αρχίζει να διαλυτοποιείται στο στόμα και στη συνέχεια πρέπει να καταποθεί με ή χωρίς τη χρήση νερού.

Το πόσιμο διάλυμα λαμβάνεται αμέσως μετά την προσθήκη του σ' ένα μη αλκοολούχο υγρό, εκτός από το τσάι και ποτό τύπου κόλα (βλ. κεφ. 6.6).

**4.2.1 Σχιζοφρένεια**

**• Ενήλικες**

Το Wisperdon® μπορεί να χορηγείται μια φορά ή δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν με 2mg Wisperdon® την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί τη δεύτερη ημέρα σε 4mg. Κατόπιν, αν χρειασθεί, η δοσολογία μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη, ή να εξατομικευθεί περαιτέρω. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν από ημερήσιες δόσεις μεταξύ 4 και 6 mg. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι κατάλληλη μια βραδυτερή φάση εξατομικεύσεως-πλοδοτήσης και μια χαμηλότερη εναρκτηρία και δόση συντήρησης. Δόσεις πάνω από 10mg την ημέρα δεν έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα από χαμηλότερες δόσεις και μπορεί να προκαλέσουν εξωπυραμικά συμπτώματα. Επειδή η ασφάλεια δόσεων μεγαλύτερων από 16mg την ημέρα δεν έχει εκτιμηθεί, δόσεις μεγαλύτερες από το επίπεδο αυτό δεν πρέπει να χορηγούνται. Αν είναι αναγκαία επιπρόσθετη καταστολή μπορεί να προστεθεί μια βενζοδιαζεπίνη στη θεραπεία με Wisperdon®.

**• Ηλικιωμένοι**

Συνιστάται εναρκτηρία δόση με 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί ν' αναπροσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5mg, δύο φορές την ημέρα, στα 1-2mg, δύο φορές την ημέρα.

**• Παιδιά**

Η εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών είναι ανεπαρκής.

**• Νευρικές και ηπιατικές παθήσεις**

Συνιστάται εναρκτηρία δόση με 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5mg, δύο φορές την ημέρα, ως τα 1-2mg, δύο φορές την ημέρα.

**• Το Wisperdon® πρέπει να χρησιμοποιείται με πολλή προσοχή σε αυτή την ομάδα των ασθενών, μέχρι ν' αποκτηθεί περισσότερη εμπειρία.**

**• Μεταφορά από άλλα αντιψυχωσικά.**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να δοθούν συγκεκριμένες οδηγίες για τη μεταφορά του ασθενούς από μια άλλη αντιψυχωσική αγωγή στο Wisperdon® ή για τη συγχρήγηση του με άλλα αντιψυχωσικά. Οι ασθενείς με άνοια διακοπή της προηγούμενης αντιψυχωσικής θεραπείας μπορεί να γίνει καλά ανεκτή, ενώ για άλλους μπορεί να απαιτηθεί σταδιακή. Προκειμένου να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της προηγούμενης αντιψυχωσικής αγωγής και του Wisperdon® συνιστάται η χρονική περίοδος μεταφοράς να είναι η μικρότερη δυνατή λαμβανόμενων υπόψη των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών των δύο φαρμάκων. Επιπλέον (δερμ), η έναρξη της θεραπείας με Wisperdon® πρέπει να γίνει στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης χορήγησης. Η ανάγκη συνέχισης της υπάρχουσας αντιπαρκινονικής αγωγής πρέπει να επακτωμάται κατά περιόδους.

**4.2.2 Διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια**

Συνιστάται μια εναρκτηρία δόση 0,25mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg, δύο φορές την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς παρόλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από δόσεις μέχρι 1mg, δύο φορές την ημέρα.

Όταν οι ασθενείς έχουν φθάσει στην στοχοθετημένη δόση, μπορεί να ληφθεί υπ' όψη ένα δοσολογικό σχήμα μια φορά την ημέρα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται σε τακτική βάση και θα πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

**4.2.3 Διπολική διαταραχή (διπολική μανία) – επιπρόσθετη θεραπεία**

Συνιστάται μια εναρκτηρία δόση 2mg μια φορά την ημέρα (εφάπαξ). Αυτή η δόση μπορεί να προσαρμοσθεί για κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις μέχρι 2mg την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν από δόσεις μεταξύ 2-6mg την ημέρα.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχής χρήση του Wisperdon® πρέπει να αξιολογείται και να δικαιολογείται σε συνεχιζόμενη βάση.

**4.2.4 Ανταψυχιακός και άλλες διαταραχές διασπαστικής συμπεριφοράς**

**• Άτομα ≥50kg**

Συνιστάται μια εναρκτηρία δόση των 0,5mg μια φορά την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπο-

ρεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά με αυξήσεις των 0,5mg μια φορά την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 1mg, μια φορά την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ' όλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,5mg, μια φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειασθούν 1,5mg μια φορά την ημέρα.

**• Άτομα <50kg**

Συνιστάται μια εναρκτηρία δόση των 0,25kg μια φορά την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg μια φορά την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5mg, μια φορά την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ' όλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,25mg, μια φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειασθούν 0,75mg μια φορά την ημέρα.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχιζόμενη χρήση του Wisperdon® πρέπει να εκτιμάται και να δικαιολογείται σε μια συνεχιζόμενη βάση.

**• Παιδιά**

Υπάρχει ελλιπής εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών.

**4.3 Αντενδείξεις:**

Το Wisperdon® αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθησία στο προϊόν.

**4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

**Ανασταλτική δράση τους α-υποδοχείς**

Εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους α-υποδοχείς, μπορεί να παρατηρηθεί (ορθοστατική) υπόταση, ιδιαίτερα κατά τη σταδιακή αύξηση της δόσης στην αρχή της θεραπείας.

Το Wisperdon®, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακή ανεπάρκεια, εμφραγμα του μυοκαρδίου, ανωμαλίες αγωγής της διέγερσης, αφιδάτωση, ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος ή εγκεφαλική-αγγειακή νόσο) και η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται σταδιακά, όπως συνιστάται (βλέπε παράγ. 4.2). Αν παρατηρηθεί υπόταση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δοσολογίας.

**Όψιμη δυσκινησία/Εξωπυραμικά συμπτώματα**

Φάρμακα που είναι ανταγωνιστές των υποδοχών της ντοπαμίνης, έχουν συσχετισθεί με την επέλευση όψιμης δυσκινησίας, χαρακτηριζόμενης από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας ή/και του προσώπου. Έχει αναφερθεί ότι η εκδήλωση εξωπυραμικών συμπτωμάτων είναι παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση της όψιμης δυσκινησίας. Επειδή το Wisperdon® έχει μικρότερη δυνατότητα να προκαλεί εξωπυραμικά συμπτώματα από τα κλασικά νευροληπτικά, θα έχει και μειωμένη πιθανότητα να προκαλέσει όψιμη δυσκινησία σε σύγκριση με τα κλασικά νευροληπτικά. Αν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα όψιμης, δυσκινησίας, η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών φαρμάκων πρέπει να αποφασισθεί. **Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο**

Το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, χαρακτηριζόμενο από υπερθερμία, δυσκαμψία των μύων, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβαλλόμενο επίπεδο συνείδησης και αυξημένα επίπεδα CPK, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα κλασικά νευροληπτικά. Σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση όλων των αντιψυχωσικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου και του Wisperdon® πρέπει να διακοπεί. Σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται η μείωση κατά το ήμισυ, τόσο της αρχικής δοσολογίας όσο και των ακολούθων σταδιακών αυξήσεων της δοσολογίας. **Αγγειακά Εγκεφαλικά επεισόδια**

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από εγκεφαλικά αγγεία, όπως εγκεφαλικά επεισόδια (όπου συμπεριλαμβανόταν θανατηφόρα επεισόδια) και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς (μέση ηλικία 85 έτη-έγερση 73-97 έτη) που ακολουθούσαν θεραπεία με Wisperdon® σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Τα συστηματικά δεδομένα από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς (>65 ετών) με άνοια έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από εγκεφαλικά αγγεία (σοβαρές και όχι σοβαρές, συνολικά) παρουσιάστηκαν στο 3,3% (33/989) των ασθενών που ακολουθούσαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και στο 1,2% (8/693) των ασθενών που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των πιθανοτήτων (Odds Ratio-95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 2,96 (1,33, 7,45).

Συνιστάται στους ιατρούς να αξιολογούν τους κινδύνους και τα οφέλη χρήσης του Wisperdon® σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε κάθε ασθενή. Οι ασθενείς και οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερωθούν για να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε σύμπτωμα πιθανής ανεπιθύμητης ενέργειας από εγκεφαλικά αγγεία, όπως έμφραξη αδυναμία ή αμυδία στο πρόσωπο, απηχία ή στα πόδια και διαταραχές του λόγου ή της όρασης. Θα πρέπει να ληφθούν άμεσα υπόψη όλες οι θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της θεραπείας.

Επιπλέον απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη συνταγογράφηση του Wisperdon® σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια και ατομικό ιστορικό παρουσίας παραγόντων κινδύνου για αγγειακή νόσο του εγκεφάλου (π.χ., αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτης, κάπνισμα, καρδιακές αρρυθμίες).

Το Wisperdon® θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για σοβαρές διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια στους οποίους συμπτώματα όπως επιθετικότητα (λεκτικές εκρήξεις-ξεσπάσματα, σωματική βιαιότητα), διαταραχές δραστηριότητας (διέγερση, ταραχή) ή ψυχωσικά συμπτώματα είναι έντονα και κάνουν τον ασθενή να υποφέρει ή τον οδηγούν σε ανικανότητα και πιθανό κίνδυνο ή αυτοτραυματισμό.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται σε τακτική βάση και θα πρέπει να επανεκτιμάται η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

**Άλλα**

Οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να σταβρίζουν τους κινδύνους έναντι των ωφελειών, όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου και του Wisperdon® σε ασθενείς με άνοια σωματίων Lewy ή νόσο του Parkinson, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο ή επιδείνωση συμπτωμάτων που μοιάζουν με Parkinson.

Είναι γνωστό ότι τα κλασικά νευροληπτικά μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών σπασμών. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία επιληπτικών ασθενών.

Εξαιτίας της πιθανότητας αύξησης του σωματικού βάρους, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την υπερβολική διατροφή.

Όπως και με άλλα φάρμακα που ανταγωνίζονται τους D2 υποδοχείς της ντοπαμίνης η ρισπεριδόνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων προλακτίνης, τα οποία σε περίπτωση χρόνιας χορήγησης παραμένουν αυξημένα.

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια θεραπείας με από του στόματος λαμβανόμενη ρισπεριδόνη. Σε διαβητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

Οι ασθενείς με φαινοκετονουρία θα πρέπει να ενημερωθούν ότι τα επιγλωσσια δισκία περιέχουν ασπαρτάμη σε ποσότητα 0,25, 0,5 και 1mg αντιστοίχως στα επιγλωσσια δισκία των 0,5, 1 και 2mg.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

Οι κίνδυνοι χορήγησης Wisperdon® σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα δεν έχουν συστηματικά αξιολογηθεί. Δεδομένης της πρωταρχικής δράσης του στο ΚΝΣ, το Wisperdon® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που έχουν επίσης δράση στο ΚΝΣ.

Το Wisperdon® μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Η καρβαμαζεπίνη έχει δείξει ότι ελαττώνει τα επίπεδα στο πλάσμα του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη της ρισπεριδόνης. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με άλλους επαγωγείς ηπιατικών ενζύμων. Σε διακοπή της χορήγησης της καρβαμαζεπίνης ή των άλλων επαγωγών ηπιατικών ενζύμων, η δοσολογία του Wisperdon® πρέπει να επανεκτιμάται και, αν είναι απαραίτητο, να ελαττωθεί. Φαινοθαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ορισμένοι β-αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι και του αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η αμιτριπτυλίνη δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης αλλά μόνο οριακά αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, αναστολείς του CYP 2D6,

αυξάνουν τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό αυτών του ενεργού αντιψυχωτικού μεταβολίτη. Όταν ταυτόχρονα χορηγήσει φλουοεξίνη ή παροξετίνη ξεκινά η διακρίπτα, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόσολογία του Wisperdon®. Η ερυθρομυκίνη, ένας αναστολέας του CYP 3A4, δεν αλλάζει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωτικού μεταβολίτη. Οι αναστολέες χολινεστεράσης, κκαλτανταμίνη και ντοζεπίνη, δεν εμφανίζουν μια κλινικά σημαντική δράση στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωτικού μεταβολίτη. Όταν το Wisperdon® χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση, δεν υπάρχει κλινικά σημαντική εκτόπιση, είτε του Wisperdon® είτε των άλλων φαρμάκων, από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Το Wisperdon® δεν εμφανίζει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του λιθίου, βαλπροϊκού ή διγοξίνης.

Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση του.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία:

**Χρήση κατά την κύηση:** Η ασφάλεια της χρήσης του Wisperdon® κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν έχει τεκμηριωθεί. Αν και στα πειραματόζωα η ρισπεριδόνη δεν έδειξε άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγή, παρατηρήθηκαν ορισμένες έμμεσες, προλακτινικές και από το ΚΝΣ, δράσεις. Σε καμία μελέτη δεν σημειώθηκε τερατογενετική δράση της ρισπεριδόνης. Συνεπώς το Wisperdon® πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο αν και θεραπευτικά οφέλη ανιστοάζονται τους δυνήτικούς κινδύνους.

**Χρήση κατά τη γαλουχία:** Στα πειραματόζωα η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχει αποδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη εκκρίνονται, επίσης, στο μητρικό γάλα. Συνεπώς οι ασθενείς που λαμβάνουν Wisperdon® δεν πρέπει να θηλάζουν.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Το Wisperdon® μπορεί να επηρεάσει τις δραστηριότητες που απαιτούν πνευμονική εγρήγορση. Συνεπώς πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να γίνει γνωστός ο βαθμός επηρεασμού τους από το φάρμακο.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Με βάση εκτεταμένη κλινική εμπειρία, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας χορήγησης, το Wisperdon® είναι γενικά καλά ανεκτό και σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα συμπτώματα της υποκείμενης ασθένειας. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφερόθηκαν σε συνάρτηση με τη χρήση του Wisperdon® είναι οι παρακάτω:

##### Συχνές:

Αϋπνία, διέγερση, άγχος, κεφαλαλγία.

Έχει αναφερθεί καταστολή συχνότερα σε παιδιά και εφήβους από ότι στους ενήλικες. Γενικότερα, η καταστολή είναι μέτρια και παροδική.

##### Λιγότερο συχνές:

Υπνηλία, κόπωση, ζάλη, ελάττωση της συγκέντρωσης, δυσκολία, δυσπεψία, ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διαταραχές της προσαρμογής των οφθαλμών, πριαπισμός, διαταραχές στίσης, εκσπερμάτωση και οργασμικό, ακράτεια ούρων, ρινίτιδα, εξάνθημα και άλλες αλλεργικές αντιδράσεις. Το Wisperdon® έχει μικρότερη τάση να προκαλέσει εξωπυραμικά συμπτώματα από τα κλασικά νευροληπτικά. Παρ' όλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις τα παρακάτω αναφερόμενα εξωπυραμικά συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν: τρόμος, δυσκαμψία, σιελόρροια, βραδυκινσία, ακαθψία, οξεία δυστονία. Αυτά είναι συνήθως ήπια και είναι αναστρέψιμα με μείωση της δόσολογίας ή/και χορήγησης ανταρκινολογικής αγωγής, αν είναι απαραίτητο.

Σε μερικές περιπτώσεις αναφέρθηκαν (ορθοστατική) υπόταση, και (αντανακλαστική) ταχυκαρδία ή υπέρταση, μετά από χορήγηση Wisperdon® (βλέπε παράγρ. 4.4). Έχει αναφερθεί ελάττωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων ή/και των θρομβοκυττάρων.

Το Wisperdon® μπορεί να προκαλέσει δόσο-εξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης στο πλάσμα. Πιθανές συσχετιζόμενες εκδηλώσεις είναι: γαλακτορία, γυναικομαστία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και αμηνόρροια. Αύξηση του σωματικού βάρους (βλέπε παράγρ. 4.4), οίδημα και αύξηση των επιπέδων των ηπιακών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με Wisperdon®. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τα εγκεφαλικά αγγεία (π.χ. αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια) που σε κάποιες περιπτώσεις οδήγησαν στο θάνατο έχουν αναφερθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία 85 έτη, εύρος ηλικιών 73-97 έτη) σε κλινικές μελέτες χορήγησης της ρισπεριδόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψυχολογική συνδρομή σχετιζόμενη με άνοια (βλέπε παράγρ. 4.4). Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Σε κλινικές δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ρισπεριδόνη σε σχέση μ' εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (βλέπε παράγρ. 4.4). Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Όπως και με τα κλασικά νευροληπτικά, τα παρακάτω έχουν αναφερθεί περιστασιακά σε ψυχιατρικούς ασθενείς: δηλητηρίαση με ιδρώ, σφειλόμενη σε πολυιδμία ή σε σύνδρομο ανεπαρκούς έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), όψημη δυσκινσία, κακοήθης νευροληπτικό σύνδρομο, απορρόμηση της θερμοκρασίας του σώματος και σπασμοί.

#### 4.9 Υπερδοσολογία:

##### Συμπτώματα:

Γενικά τα παρατηρούμενα σημεία και συμπτώματα εμφανίζονται σαν επαύξηση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων του φαρμάκου. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση και εξωπυραμικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί υπερδοσολογίες με λήψη ως και 360 mg. Η διαθόπιση μαρτυρία υποδεικνύει ένα ευρύ περιθώριο ασφαλείας. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις επιμηκύνσης του διαστήματος QT.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η πιθανότητα λήψης και άλλων φαρμάκων.

##### Θεραπεία:

Πρέπει να διατηρηθούν ελεύθερες οι αναπνευστικές οδοί και να εξασφαλισθεί η ύπαρξη επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού. Συνιστάται η γαστρική πύση (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι ανίσθητος) και χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με ένα καθαριστικό. Πρέπει ν' αρχίσει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση που να συμπεριλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο για την ανίχνευση πιθανών αρρυθμιών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Wisperdon®. Συνεπώς κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Υπόταση και κυκλοφορικό colapsus πρέπει ν' αντιμετωπιστούν με κατάλληλα μέτρα, όπως η χρήση ενδοφλεβίων υγρών ή/και συμπαθομιμητικών ουσιών. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμικών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιχολινεργικά φάρμακα. Η στενή ιατρική παρακολούθηση και ο έλεγχος πρέπει να συνεχίζονται μέχρι ο ασθενής να επανέλθει.

#### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιψυχωσικά φάρμακα: Κωδικός ATC: N05AX08.

##### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Η ρισπεριδόνη είναι εκλεκτικός μονοαμινοεργικός ανταγωνιστής με ειδικές ιδιότητες. Έχει μεγάλη συγγένεια με τους 5HT<sub>2</sub> σεροτονινεργικούς και D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη συνδέεται επίσης με τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς και σε μικρότερο βαθμό με τους H1-ισταμινεργικούς και α2-αδρενεργικούς υποδοχείς. Δεν έχει χημική συγγένεια με τους χολινεργικούς υποδοχείς. Αν και η ρισπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D<sub>2</sub> ανταγωνιστής, ο οποίος θεωρείται ότι βελτώνει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί μικρότερο βαθμό καταστολή της κινητικής δραστηριότητας και επαγωγή της καταληψίας από τα κλασικά νευροληπτικά. Εξοσοροπτημένος κεντρικός ανταγωνισμός της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση της προδιάθεσης για εξωπυραμικές ανεπιθύμητες ενέργειες και να επεκτείνει τη θεραπευτική δράση στα αρνητικά συμπτώματα και στις διαταραχές συναισθηματικής της σχιζοφρένειας.

##### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Η ρισπεριδόνη απορροφάται πλήρως μετά από χορήγηση από το στόμα. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1-2 ώρες. Η απορρόφηση του δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής και έτσι μπορεί να χορηγείται μαζί με το γεύμα ή ανεξαρτήτως αυτού.

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP 2D6 στην 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια φαρμακολογική δράση με τη ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη αποτελούν το

ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα. Μια άλλη οδός μεταβολισμού είναι η N-απακλώση.

Μετά από χορήγηση από το στόμα σε ψυχιατρικούς ασθενείς, η ρισπεριδόνη απομακρύνεται με ημιπερίοδο ζωής περίπου 3 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος είναι 24 ώρες.

Στους περισσότερους ασθενείς, σταθερά επίπεδα της ρισπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός μιας ημέρας. Σταθερά επίπεδα της 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός 4-5 ημερών χορήγησης του φαρμάκου. Τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα είναι ανάλογα της δόσης εντός των ορίων του θεραπευτικού δόσολογικού φάσματος.

Η ρισπεριδόνη κατανέμεται γρήγορα στους ιστούς. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2 l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη συνδέεται με την αλβουμίνη και την α1-οξυλιγκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 88% για τη ρισπεριδόνη και 77% για την 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη. Μια εβδόμηδα μετά από τη χορήγηση, 70% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και 14% στα κόπρανα. Στα ούρα, η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη αντιπροσωπεύουν το 35-45% της δόσης. Το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από ανενεργούς μεταβολίτες.

Σε μια μελέτη εφάπαξ χορήγησης της ρισπεριδόνης στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια παρατηρήθηκαν υψηλότερες δραστησικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και βραδύτερη απομάκρυνση του φαρμάκου. Τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν φυσιολογικά σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Τα επιγλωσσία δισκία Wisperdon® είναι βιοϊσοδύναμα με τα δισκία και το πόσιμο διάλυμα.

#### 5.3 Προκλινικά στοιχεία

Σε μελέτες (υπο) οξείας τοξικότητας, στις οποίες η δόσολογία ξεκίνησε σε σεξουαλικά ανώριμους αρουραίους και σκύλους, οι δόσοεξαρτώμενες δράσεις εμφανίστηκαν στο γεννητικό σύστημα του αρσενικού και του θηλυκού και στους μαστικούς αδένες. Αυτές οι επιδράσεις σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στον ορό, σαν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους ντοπαμινεργικούς D<sub>2</sub> υποδοχείς.

**Καρκινόγνεση:** Μελέτες καρκινόγνεσης έγιναν σε ποτικούς Albino και σε αρουραίους Wistar. Οι δόσεις της ρισπεριδόνης που χορηγήθηκαν ήταν 2,4, 9,4 και 37,5 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη ανθρώπινη δόση σε mg/kg. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις σε αδενώματα της υπόφυσης, σε ενδοκρινικά παγκρεατικά αδενώματα και σε αδενοκαρκινώματα μαστικού αδένος.

Στα τρωκτικά, τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν δείξει ότι αυξάνουν χρονικά τα επίπεδα προλακτίνης. Κατά τη διάρκεια μελετών καρκινόγνεσης με ρισπεριδόνη δεν μετρήθηκαν επίπεδα προλακτίνης στον ορό. Παρ' όλα αυτά, μετρήσεις κατά τη διάρκεια μελετών υποχρόνιας τοξικότητας έδειξαν ότι η ρισπεριδόνη αύξησε τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό κατά 5 ως 6 φορές περισσότερο στους ποτικούς και στους αρουραίους στις ίδιες δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες καρκινόγνεσης. Μια αύξηση στα νεοπλασμάτα μαστικών αδένων, υπόφυσης και ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος βρέθηκε στα τρωκτικά, μετά από χρόνια χορήγηση άλλων αντιψυχωσικών φαρμάκων και στα οποία η προλακτίνη θεωρήθηκε μεσολαβητική ουσία. Η σχετικότητα των ευρημάτων από την προλακτίνη μεσολάβηση στους ενδοκρινούς όγκους στα τρωκτικά με τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

**Μεταλλαξιγένεση:** Σε *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμούς που πραγματοποιήθηκαν, δεν βρέθηκαν στοιχεία που να μαρτυρούν πιθανή μεταλλαξιγόνο δράση της ρισπεριδόνης.

**Επίδραση στη γονιμότητα:** Η ρισπεριδόνη δεν έδειξε να επηρεάζει τη γονιμότητα σε αρουραίους Wistar, σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής, σε δόσεις 0,1 ως 3 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Σε μια μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας σε σκύλους Beagle, στην οποία η ρισπεριδόνη χορηγήθηκε σε δόσεις 0,31 ως 3mg/kg, η κινητικότητα του σπέρματος και η συγκέντρωση ελαττώθηκε σε δόσεις 0,6 ως 10 φορές την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Δοσοεξαρτώμενες μειώσεις σημειώθηκαν επίσης, στην τεστοστερόνη ορού στις ίδιες δόσεις. Η τεστοστερόνη ορού και οι παράμετροι σπέρματος ανέκαμψαν μερικώς, αλλά παρέμειναν ελαττωμένες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε αρουραίους ή σκύλους δεν σημειώθηκαν δόσεις στις οποίες δεν παρατηρήται δράση.

**Κύηση:** Το ενδοχόμενο τερατογένεσης της ρισπεριδόνης μελετήθηκε σε τρεις μελέτες Segment II σε αρουραίους Wistar και Sprague-Dawley και σε μια μελέτη Segment II σε κουνέλια New Zealand. Η συχνότητα εμφάνισης διαμαρτυριών της διάπλασης δεν ήταν αυξημένη συγκρινόμενη με δοκιμασία σε υποχρόνια των αρουραίων ή των κουνελιών σε δόσεις 0,2 ως 6 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, υπήρξε μια αύξηση στους θανάτους των νεογόνων κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ημερών της γαλουχίας σε δόσεις 0,3 ως 3 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Δεν είναι γνωστό αν αυτοί οι θάνατοι οφείλονταν σε άμεση επίδραση στα έμβρυα ή στα νεογνά ή σε επιδράσεις στις μητέρες. Δεν υπήρξε δόση στην οποία δεν παρατηρείται δράση για αυξανόμενη θνησιμότητα σε νεογνά αρουραίων. Σε μια μελέτη Segment III, υπήρξε μια αύξηση σε θνησιγενή νεογνά αρουραίων σε δόση 1,5 φορά μεγαλύτερη από την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Μεταφορά της ρισπεριδόνης μέσω του πλάκουντα παρατηρήθηκε σε νεογνά αρουραίων. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μια αναφορά περίπτωσης απλασίας του τυλδούς σώματος (ή μεσολοβίου) σ' ένα νεογνό που εκτέθηκε σε ρισπεριδόνη στη μήτρα. Η αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με ρισπεριδόνη είναι άγνωστη.

#### 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα:

Έκδοχα: Lactose monohydrate, Prosolvo HD 90, Cellulose microcrystalline, Explotab A (Sodium starch Glycopate), Magnesium Stearate.

Επικάλυψη: Opadry II White OY-L-28900

Σύνθεση: Opadry II White OY-L-28900: Lactose monohydrate, Hypromellose 15cP, Titanium Dioxide E 171, CI 77891, Macrogol/PEG 4000.

##### 6.2 Ασυμβατότητες: Δισκία επικαλυμμένα με μένιο: καμία γνωστή

##### 6.3 Διάρκεια ζωής:

- Δισκία επικαλυμμένα με μένιο 1, 2, 3 και 4mg: 36 μήνες
- Δισκία επικαλυμμένα με μένιο 6 και 8mg: 24 μήνες

##### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Τα επικαλυμμένα με μένιο δισκία φυλάσσονται σε θερμοκρασία ≤25°C. Φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά

##### 6.5 Φύση και συστατικά του περιεκτώ:

Wisperdon® 1mg:	κουτί που περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία 1mg σε blister (BLIST 2X10)
Wisperdon® 2mg:	κουτί που περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία 2mg σε blister (BLIST 2X10)
Wisperdon® 3mg:	κουτί που περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία 3mg σε blister (BLIST 2X10)
Wisperdon® 4mg:	κουτί που περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία 4mg σε blister (BLIST 2X10)
Wisperdon® 6mg:	κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία 6mg σε blister (BLIST 4X7)

##### 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού: Δεν απαιτούνται.

##### 6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

PROTON PHARMA A.E. ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ, Αχαΐας 4 και Τροϊζηνίας 145 64 Ν. Κηφισιά, Αττική, Τηλ.: 210-6254175, Fax: 210-6254190, e-mail: proton@protonpharma.gr.

#### 7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Wisperdon® 1mg: 21041/30-3-2006  
Wisperdon® 2mg: 21042/30-3-2006  
Wisperdon® 3mg: 21043/30-3-2006  
Wisperdon® 4mg: 21044/30-3-2006  
Wisperdon® 6mg: 21045/30-3-2006

#### 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 30-3-2006

#### 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: -