16.	Información farmacológica.

Resumen de las características del producto (SPC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melacryst 3 mg Película Oro-Dispersable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película Oro-dispersable contiene 3 mg de Melatonina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película oro-dispersable de color violeta claro a púrpura oscuro, puede contener agujeros y manchas (manchas violetas, negras o blancas).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del jet-lag en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis estándar es de 3 mg (1 película orodispersable) al día durante un máximo de 5 días. La dosis puede aumentarse a 6 mg (2 películas orodispersables tomadas juntas) si la dosis estándar no alivia adecuadamente los síntomas. La dosis que alivie adecuadamente los síntomas debe tomarse durante el período más corto.

La primera dosis debe tomarse al llegar al destino a la hora habitual de acostarse.

Debido a la posibilidad de que la ingesta incorrectamente programada de melatonina no tenga ningún efecto, o cause un efecto adverso, en la resincronización después del desfase horario, Melacryst 3 mg no debe tomarse antes de las 08:00 p.m. o después de las 04:00 a.m. en el destino.

Los alimentos pueden aumentar la concentración de melatonina en plasma (ver sección 5.2). La ingesta de melatonina con comidas ricas en carbohidratos puede afectar al control de la glucosa en sangre durante varias horas (ver sección 4.4). Se recomienda que los alimentos no se consuman 2 h antes y 3 h después de la ingesta de Melacryst 3 mg.

Dado que el alcohol puede afectar el sueño y empeorar potencialmente ciertos síntomas del jet-lag (por ejemplo, dolor de cabeza, fatiga matutina, concentración), se recomienda no consumir alcohol cuando se toma Melacryst 3 mg.

Melacryst 3 mg se puede tomar durante un máximo de 16 períodos de tratamiento por año.

Anciano

Dado que la farmacocinética de la melatonina (liberación inmediata) es comparable en adultos jóvenes y personas mayores en general, no se proporcionan recomendaciones de dosificación específicas para personas mayores (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Solo hay una experiencia limitada con respecto al uso de Melacryst 3 mg en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución si la melatonina es utilizada por pacientes con insuficiencia renal. Melacryst 3 mg no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay experiencia con respecto al uso de Melacryst 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos limitados indican que la depuración plasmática de melatonina se reduce significativamente en pacientes con cirrosis hepática. Melacryst 3 mg no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Melacryst 3 mg en niños y adolescentes de 0 a 18 años. Melacryst 3 mg no debe usarse en niños y adolescentes debido a problemas de seguridad y eficacia (ver secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración:

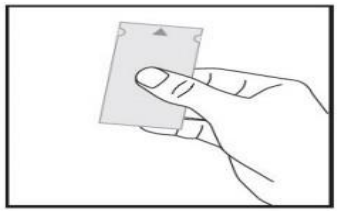
La película oral debe tomarse por vía oral. Debe colocarse en la lengua donde se disuelve rápidamente, consulte a continuación "Instrucciones sobre el manejo de la película oral".

Instrucciones de uso:

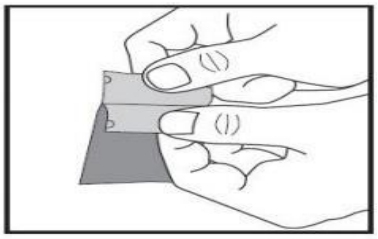
Consulte a continuación "Instrucciones sobre el manejo de la película oral" Instrucciones sobre el manejo de la película oral

Importante: ¡No manipule la película oral con las manos mojadas!

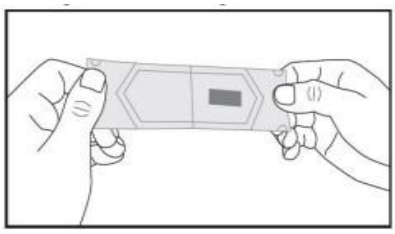
a) Tome la bolsa, ubique la marca de flecha en la parte superior de los lados de la bolsa y sostenga la bolsa con este lado hacia arriba. La bolsa está sellada aquí.



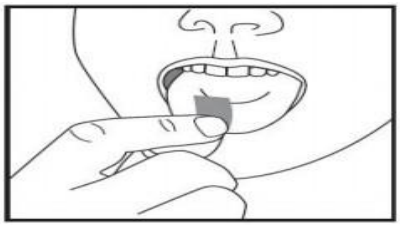
b) Separe suavemente ambas partes de la bolsa en la marca de la flecha. Ahora puede sostener cada uno entre el pulgar y el índice con una mano para cada parte.



c) Rasgue con cuidado ambas partes de la bolsa en direcciones opuestas hasta que se separen. La película oral ahora es visible y se coloca en una de las partes separadas de la bolsa.



d) Saque la película oral con los dedos secos de la bolsa y colóquela en su boca directamente sobre su lengua. Se disolverá rápidamente, por lo que se puede tragar fácilmente. Se puede usar agua si se desea.



4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

La melatonina puede causar somnolencia. Melacryst 3 mg debe usarse con precaución si es probable que los efectos de la somnolencia estén asociados con un riesgo para la seguridad del paciente.

La melatonina puede aumentar la frecuencia de las convulsiones en pacientes que experimentan convulsiones (por ejemplo, pacientes epilépticos). Los pacientes que sufren convulsiones deben ser informados sobre esta posibilidad antes de usar Melacryst 3 mg. La melatonina puede promover o aumentar la incidencia de convulsiones en niños y adolescentes con múltiples defectos neurológicos.

En informes de casos ocasionales se ha descrito la exacerbación de una enfermedad autoinmune en pacientes que toman melatonina. No hay datos sobre el uso de Melacryst 3 mg en pacientes con enfermedades autoinmunes. Melacryst 3 mg no se recomienda en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los datos limitados sugieren que la melatonina tomada muy cerca de la ingestión de comidas ricas en carbohidratos puede afectar el control de la glucosa en sangre durante varias horas. Melacryst 3 mg debe tomarse al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de una comida; idealmente al menos 3 horas después de la comida por personas con tolerancia a la glucosa o diabetes significativamente alterada.

Solo se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de la melatonina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Melacryst 3 mg no se recomienda para su uso en pacientes que sufren de insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave.

Condiciones cardiovasculares:

Hay datos limitados de que la melatonina puede causar efectos adversos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en poblaciones con afecciones cardiovasculares y medicamentos antihipertensivos concurrentes. No está claro si estos efectos adversos son atribuibles a la melatonina en sí misma o a las interacciones melatonina-fármaco. No se recomienda el uso de melatonina en pacientes con afecciones cardiovasculares y medicamentos antihipertensivos concurrentes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Melacryst 3 mg en niños y adolescentes de 0 a 18 años. Melacryst 3 mg no debe usarse en niños y adolescentes debido a problemas de seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas:

- La melatonina es metabolizada principalmente por las enzimas hepáticas del citocromo P450 CYP1A, principalmente CYP1A2. Por lo tanto, son posibles interacciones entre la melatonina y otras sustancias activas como consecuencia de su efecto sobre las enzimas CYP1A.
- Se indica precaución en pacientes tratados con fluvoxamina, ya que este agente aumenta los niveles de melatonina (AUC 17 veces mayor y Cmax sérica 12 veces mayor) al inhibir su metabolismo a través de CYP1A2 y CYP2C19. Esta combinación debe evitarse.
- Se indica precaución en pacientes que toman 5 u 8-metoxipsoraleno (5 u 8-MOP), ya que este agente aumenta los niveles de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Se indica precaución en pacientes que toman cimetidina, ya que este agente aumenta los niveles plasmáticos de melatonina al inhibir su metabolismo por CYP2D.
- Se debe tener precaución en pacientes que reciben terapia con estrógenos (por ejemplo, en forma de anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal), ya que los estrógenos aumentan el nivel de melatonina al inhibir su metabolismo, principalmente a través de la inhibición de CYP1A2.
- Los inhibidores de CYP1A2 (como las quinolonas) pueden aumentar los niveles sistémicos de melatonina.
- Los inductores de CYP1A2 (como la carbamazepina y la rifampicina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de melatonina.
- El tabaquismo puede disminuir los niveles de melatonina debido a la inducción

de CYP1A2. Interacciones farmacodinámicas:

- La melatonina puede mejorar el efecto sedante de las benzodiazepinas (p. ej., midazolam, temazepam) y los hipnóticos no benzodiacepínicos (p. ej., zaleplon, zolpidem, zopiclona). En un estudio sobre el jet-lag

Terapia La combinación de melatonina y zolpidem resultó en una mayor incidencia de somnolencia matutina, náuseas y confusión, y una reducción de la actividad durante la primera hora después de levantarse, en comparación con Zolpidem solo.

- La melatonina puede revertir los efectos beneficiosos de los medicamentos antihipertensivos y aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos tratados con ellos, con especial preocupación por los bloqueadores de los canales de calcio (como la nifedipina).
- La melatonina puede afectar la actividad anticoagulante de la warfarina.
- El alcohol es un sedante con la capacidad de alterar las funciones físicas y mentales. Existe la posibilidad de que los pacientes tengan una mayor somnolencia cuando el alcohol se administra junto con melatonina.

Población pediátrica:

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de melatonina en mujeres embarazadas. La melatonina exógena atraviesa fácilmente la placenta humana. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción. Melacryst 3 mg no se recomienda durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos.

Lactancia materna

No hay datos suficientes sobre la excreción de melatonina/metabolitos en la leche materna. La melatonina endógena se secreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de melatonina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido, el lactante y el niño amamantados. Melacryst 3 mg no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Las dosis altas de melatonina y el uso durante períodos más largos de lo indicado pueden comprometer la fertilidad en humanos. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre la fertilidad. Melacryst 3 mg no se recomienda en mujeres y hombres que planean un embarazo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

La melatonina tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La melatonina puede causar somnolencia y puede disminuir el estado de alerta durante varias horas, por lo tanto, no se recomienda el uso de Melacryst 3 mg antes de conducir o usar máquinas.

4.8 Efectos indeseables Resumen del perfil de seguridad

La somnolencia / somnolencia, el dolor de cabeza y los mareos / desorientación son las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia cuando se toma melatonina a corto plazo para tratar el jet-lag. La somnolencia, el dolor de cabeza, los mareos y las náuseas son también las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando

Las dosis clínicas típicas de melatonina han sido tomadas por períodos de varios días a varias semanas por personas y pacientes sanos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas a la melatonina en general se han notificado en ensayos clínicos o informes de casos espontáneos. Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano del sistema	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Común (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Raro (≥ 1/1000 Para < 1/100)**	**Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**	**No se sabe** (no se puede establecer a partir de los datos disponibles)
Sangre y trastornos del sistema linfático				Leucopenia, trombocitopenia	
Inmune Trastornos del sistema					Reacción de hipersensibilidad
Metabolismo y trastornos nutricionales				Anemia por hipertriglicéridos	hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, sueños, ansiedad	Estado de ánimo alterado, comportamiento agresivo, desorientación, aumento de la libido	
Nervioso Trastornos del sistema	Dolor de cabeza, somnolencia		Mareos	Síncope deterioro de la memoria, síndrome de piernas inquietas, parestesia	
Trastornos oculares				Agudeza visual reducida, visión borrosa, lagrimeo aumentado	
Trastornos cardíacos				Palpitaciones	
Trastornos vasculares			Hipertensión	Sofocos	
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, úlceras orales, sequedad de boca, náuseas	vómito flatulencia, hipersecreción salival, halitosis, gastritis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			prurito, erupción cutánea, piel seca	trastorno de las uñas	edema de lengua, mucosa oral hinchada

Musculoesquelético y conectivo trastornos tisulares			Dolor en las extremidades	Artritis, espasmos musculares	
Renal y trastornos urinarios			Glucosuria, proteinuria	Poliuria, hematuria	
Reproductivo trastornos del sistema y de la mama				Priapismo, prostatitis	Galactorrea
Trastornos generales y administración Condiciones del sitio			dolor torácico, malestar general	sed	
Investigaciones			aumento de peso	sangre electrolitos anormales	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

La somnolencia, el dolor de cabeza, los mareos y las náuseas son los signos y síntomas más comúnmente reportados de sobredosis de melatonina oral.

La ingestión de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina no causó reacciones adversas clínicamente significativas.

Se han notificado sofocos, calambres abdominales, diarrea, dolor de cabeza y escotoma lucido tras la ingestión de dosis extremadamente altas de melatonina (3.000-6.600 mg) durante varias semanas. Se deben emplear medidas generales de apoyo. Se puede considerar el lavado gástrico y la administración de carbón activado. Se espera la eliminación del principio activo en un plazo de 12 horas a partir de la ingestión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, agonistas de los receptores de melatonina, código ATC: N05CH01. La melatonina es una hormona y antioxidante. La melatonina secretada por la glándula pineal está involucrada en la sincronización de los ritmos circadianos con el ciclo diurno de luz-oscuridad. Secreción de melatonina / nivel de melatonina en plasma aumenta poco después del inicio de la oscuridad, alcanza su punto máximo alrededor de las 02:00 - 04:00 horas y disminuye al nadir diurno al amanecer. La secreción máxima de melatonina es casi diametralmente opuesta a la intensidad máxima de la luz del día, siendo la luz del día el estímulo principal para mantener la

ritmicidad circadiana de la secreción de melatonina.

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción farmacológico de la melatonina se basa en su interacción con los receptores MT1, MT2 y MT3, ya que estos receptores (particularmente MT1 y MT2) están involucrados en la regulación del sueño y los ritmos circadianos en general.

Efectos farmacodinámicos

La melatonina tiene un efecto hipnótico / sedante y aumenta la propensión al sueño. La melatonina administrada antes o después del pico nocturno en la secreción de melatonina puede, respectivamente, adelantar o retrasar la ritmicidad circadiana de la secreción de melatonina. La administración de melatonina a la hora de acostarse (entre las 22:00 y las 24:00 horas) en el destino después de un viaje transmeridiano rápido (vuelo en avión) acelera la resincronización de la ritmicidad circadiana de la "hora de salida" a la "hora de destino" y mejora la colección de síntomas conocidos como jet-lag que son consecuencia de dicha desincronización.

Eficacia clínica y seguridad

Los síntomas típicos del jet-lag son trastornos del sueño y cansancio y fatiga diurnos, aunque también pueden ocurrir deterioro cognitivo leve, irritabilidad y trastornos gastrointestinales. El jet-lag es peor cuantas más zonas horarias se cruzan, y suele empeorar después de viajar hacia el este, ya que a las personas generalmente les resulta más difícil avanzar en su ritmo circadiano (reloj biológico) que retrasarlo, como se requiere después de viajar hacia el oeste. Los ensayos clínicos han encontrado que la melatonina reduce los síntomas generales del jet-lag evaluados por el paciente en ~ 44% y acorta la duración del jet-lag. En 2 estudios de vuelos sobre 12 zonas horarias, la melatonina reduce efectivamente la duración del jet-lag en ~ 33%. Debido a la posibilidad de que la ingesta incorrectamente programada de melatonina no tenga ningún efecto, o cause un efecto adverso, en la resincronización de la ritmicidad circadiana / jet-lag, la melatonina no debe tomarse antes de las 08:00 p.m. o después de las 04:00 a.m. en el destino.

Las reacciones adversas notificadas en los estudios de jet-lag con dosis de melatonina de 0,5 a 8 mg fueron típicamente leves y, a menudo, difíciles de distinguir de los síntomas del jet-lag. Se informó somnolencia / sedación transitoria, dolor de cabeza y mareos / desorientación; Estas mismas reacciones adversas, más las náuseas, son las típicamente asociadas con el uso a corto plazo de melatonina en las revisiones de la seguridad de la melatonina en humanos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la melatonina en niños y adolescentes de 0 a 18 años. Melacryst 3 mg no debe usarse en niños y adolescentes de 0 a 18 años debido a problemas de seguridad. Específicamente, esto se debe al hecho de que no se puede excluir la interferencia con la función de la melatonina endógena en el desarrollo del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La melatonina es una pequeña molécula anfifílica (peso molecular 232 g/mol) activa en su forma parental. La melatonina se sintetiza en el cuerpo humano a partir del triptófano a través de la serotonina. Se obtienen pequeñas cantidades a través de la dieta. Los datos resumidos a continuación provienen de estudios que generalmente involucraron a hombres y mujeres sanos, principalmente adultos jóvenes y de mediana edad.

Absorción

La melatonina administrada por vía oral se absorbe casi por completo. La biodisponibilidad oral es de ~ 15 %, debido a un metabolismo de primer paso de ~ 85 %. La tmax plasmática es de ~ 50 minutos. Una dosis de 3 mg de melatonina de liberación inmediata eleva la melatonina plasmática C_{max} a ~ 3,400 pg / mL, que es ~ 60 veces la melatonina plasmática nocturna (endógena) Cmax, aunque tanto la Cmax endógena como la exógena muestran una variación interindividual considerable.

Los datos sobre el efecto de la ingesta de alimentos en el momento de la ingesta de melatonina o alrededor de él sobre su farmacocinética son limitados, aunque sugieren que la ingesta concomitante de alimentos puede aumentar la absorción casi 2 veces. Los alimentos parecen tener un efecto limitado sobre la Tmax para la melatonina de liberación inmediata. No se espera que esto afecte la eficacia o seguridad de Melacryst 3 mg, sin embargo, se recomienda que los alimentos no se consuman aproximadamente 2 h antes y 2 h después de la ingesta de melatonina.

Distribución

La unión a proteínas de la melatonina es aproximadamente del 50-60%. La melatonina se une principalmente a la albúmina, aunque también se une

glicoproteína ácida alfa1; La unión a otras proteínas plasmáticas es limitada. La melatonina se distribuye rápidamente desde el plasma hacia y desde la mayoría de los tejidos y órganos, y cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. La melatonina atraviesa fácilmente la placenta. El nivel en la sangre umbilical de los bebés nacidos a término se correlaciona estrechamente con el de su madre después de la ingestión de una dosis de 3 mg, y es solo ligeramente más bajo (~ 15-35%) que el de su madre.

Biotransformación

La melatonina es metabolizada principalmente por el hígado. Los datos experimentales sugieren que las enzimas del citocromo P450 CYP1A1 y CYP1A2 son las principales responsables del metabolismo de la melatonina, con CYP2C19 de menor importancia. La melatonina se metaboliza principalmente a 6-hidroximelatonina (que constituye ~80-90% de los metabolitos de melatonina recuperados en la orina).

La N-acetilserotonina parece ser el metabolito menor primario (que constituye ~ 10% de los metabolitos de melatonina recuperados en la orina). El metabolismo de la melatonina es muy rápido, y el nivel plasmático de 6-hidroximelatonina aumenta a los pocos minutos de que la melatonina exógena ingrese a la circulación sistémica. La 6-hidroximelatonina se somete a conjugación de sulfato (~70%) y conjugación de glucurónido (~30%) antes de la excreción.

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática (t1/2) es de ~ 45 minutos (rango normal ~ 30-60 minutos) en adultos sanos. Los metabolitos de la melatonina se eliminan principalmente por la orina, ~90% como conjugados de sulfato y glucurónido de 6-hidroximelatonina. Menos de ~ 1% de una dosis de melatonina se excreta sin cambios en la orina.

Linealidad/no linealidad

La melatonina plasmática Cmax y AUC aumentan de manera directamente proporcional y lineal

para dosis orales de melatonina de liberación inmediata en el rango de 3-6 mg, mientras que T_{max} y plasma t1/2 permanecen constantes.

Género

Los datos limitados sugieren que la Cmax y el AUC después de la ingestión de melatonina de liberación inmediata pueden ser más altos (potencialmente aproximadamente el doble) en mujeres en comparación con los hombres, sin embargo, se observa una gran variabilidad en la farmacocinética. La vida media de la melatonina plasmática no parece ser significativamente diferente en hombres y mujeres.

Poblaciones especiales

Ancianos

La concentración plasmática de melatonina endógena nocturna es menor en los ancianos en comparación con los adultos jóvenes . Los datos limitados para la Tmáx plasmática, la Cmáx, la vida media de eliminación (t1/2) y el AUC después de la ingestión de melatonina de liberación inmediata no indican diferencias significativas entre los adultos más jóvenes y las personas mayores en general, aunque el rango de valores (variabilidad interindividual) para cada parámetro tiende a ser mayor en los ancianos.

Insuficiencia hepática

Los datos limitados indican que la concentración de melatonina endógena en sangre durante el día está marcadamente elevada en pacientes con cirrosis hepática, probablemente debido a la reducción de la depuración (metabolismo) de la melatonina. La t1/2 sérica para la melatonina exógena en pacientes con cirrosis fue el doble que la de los controles en un estudio pequeño. Como el hígado es el sitio principal del metabolismo de la melatonina, se puede esperar que la insuficiencia hepática resulte en una mayor exposición a la melatonina exógena.

Insuficiencia renal

Los datos de la literatura indican que no hay acumulación de melatonina después de dosis repetidas (3 mg durante 5-11 semanas) en pacientes en hemodiálisis estable. Sin embargo, como la melatonina se excreta principalmente como metabolitos en la orina, se puede esperar que los niveles plasmáticos de metabolitos de melatonina aumenten en pacientes con insuficiencia renal más avanzada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Almidón de arroz, Glicerol, Sucralosa, Mentol, Sabor a frambuesa, Simeticona 30% suspensión, Mezcla de color violeta 1:1 Azul brillante CIN:42090 Rojo carmoisina CIN:14720.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vigencia

Vida útil: 2 años.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a una temperatura inferior a 30 ° C, en un lugar seco, fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Caja de cartón que contiene películas orodispersables, cada película orodispersable embalada en una bolsa de cuatro capas de afuera hacia adentro (papel, LDPE, aluminio, LDPE) + Prospecto
Número de películas: Ver paquete exterior.

6.6 Precauciones especiales para el almacenamiento

Sin requisitos especiales.

7. Fabricante

Nerhadou International for Pharmaceuticals and Nutraceuticals (Parte No. 23,24,25 Extensión del 6 de la Ciudad de Octubre – Giza, Egipto) tel & fax: (+202) 38243043 – 38243180).