

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Scandonest 3% ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 30 mg υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης.

Κάθε φυσίγγιο του 1,7 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 51 mg υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης.
Κάθε φυσίγγιο των 2,2 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 66 mg υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε ml περιέχει 0,11 mmol νατρίου (2,467 mg/ml).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές και άχρουν διάλυμα.

pH: 6,0-6,8

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Scandonest 3% ενέσιμο διάλυμα είναι ένα τοπικό αναισθητικό που ενδείκνυται για τοπική και τοποπεριοχική αναισθησία στην οδοντιατρική χειρουργική για ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών (με σωματικό βάρος κατά προσέγγιση 20 kg).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης,

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ή υπό την επίβλεψη οδοντιάτρων, στοματολόγων ή άλλων κλινικών επαγγελματιών υγείας επαρκώς εκπαιδευμένων και εξοικειωμένων με τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της συστηματικής τοξικότητας. Η διαθεσιμότητα κατάλληλου εξοπλισμού ανάνηψης και φαρμακευτικής αγωγής και επαρκώς εκπαιδευμένου προσωπικού συνιστάται πριν από την επαγωγή περιοχικής αναισθησίας με τοπικά αναισθητικά ώστε να είναι δυνατή η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση κάθε επειγόντος αναπνευστικού και καρδιαγγειακού περιστατικού. Η συνειδησιακή κατάσταση του ασθενή θα πρέπει να παρακολουθείται μετά από κάθε ένεση τοπικού αναισθητικού.

Δοσολογία

Καθώς η απουσία πόνου σχετίζεται με την ατομική ευαισθησία του ασθενή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση αναισθητικού που οδηγεί σε αποτελεσματική αναισθησία. Για πιο εκτεταμένες διαδικασίες, μπορεί να απαιτούνται ένα ή περισσότερα φυσιγγία χωρίς να υπερβαίνεται η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Για τους ενήλικες, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι αυτή των 4,4 mg ανά kg σωματικού βάρους με απόλυτη μέγιστη συνιστώμενη δόση τα 300 mg για άτομα με σωματικό βάρος άνω των 70 kg η οποία αντιστοιχεί σε 10 ml διαλύματος.

Σημειωτέον, η μέγιστη ποσότητα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το σωματικό βάρος του ασθενή. Καθώς κάθε ασθενής έχει διαφορετικό σωματικό βάρος, η μέγιστη επιτρεπόμενη ποσότητα μεπιβακαΐνης που μπορεί να γίνει ανεκτή είναι διαφορετική για κάθε ασθενή. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις σε ατομικό επίπεδο όσον αφορά στην έναρξη και διάρκεια δράσης.

Ο ακόλουθος πίνακας αναγράφει τις μέγιστες επιτρεπόμενες δόσης σε ενήλικες για τις πλέον κοινά χρησιμοποιούμενες τεχνικές αναισθησίας και το ισοδύναμο σε αριθμό φυσιγγίων:

Βάρος (kg)	Δόση υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης (mg)	Όγκος (ml)	Ισοδύναμο* σε αριθμό φυσιγγίων (1,7 ml)	Ισοδύναμο* σε αριθμό φυσιγγίων (2,2 ml)
50	220	7,3	4,0	3,0
60	264	8,8	5,0	4,0
≥70	300	10,0	5,5	4,5

* Στρογγυλοποιούνται στο πλησιέστερο μισό φυσίγγιο

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Scandonest αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών (με σωματικό βάρος κατά προσέγγιση 20 kg) (βλ. παράγραφο 4.3).

Συνιστώμενη θεραπευτική δόση:

Η ποσότητα που ενίεται θα πρέπει να προσδιορίζεται βάσει της ηλικίας και του βάρους του παιδιού και της έκτασης της επέμβασης. Η μέση δοσολογία είναι 0,75 mg/kg = 0,025 ml διαλύματος μεπιβακαΐνης ανά kg σωματικού βάρους: ~ ¼ φυσιγγίου (15 mg υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης) για παιδί 20 kg.

Μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία:

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση σε παιδιατρικό πληθυσμό είναι 3 mg μεπιβακαΐνης/kg (0,1 ml μεπιβακαΐνης/kg).

Ο ακόλουθος πίνακας παραθέτει τη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση σε παιδιά και το ισοδύναμο σε αριθμό φυσιγγίων:

Βάρος (kg)	Δόση υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης (mg)	Όγκος (ml)	Ισοδύναμο* σε αριθμό φυσιγγίων (1,7 ml)	Ισοδύναμο* σε αριθμό φυσιγγίων (2,2 ml)
20	60	2	1,2	0,9
35	105	3,5	2,0	1,5
45	135	4,5	2,5	2,0

* Στρογγυλοποιούνται στο πλησιέστερο μισό φυσίγγιο

Ειδικοί πληθυσμοί

Εξαιτίας της έλλειψης των κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα μέτρα προφύλαξης προκειμένου να χορηγείται η χαμηλότερη δόση που οδηγεί σε αποτελεσματική αναισθησία σε:

- ηλικιωμένους ανθρώπους,
- ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Η μεπιβακαΐνη μεταβολίζεται από το ήπαρ και μπορεί να προκύψουν αυξημένα επίπεδα πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα ακολούθως επαναλαμβανόμενης χρήσης. Σε περίπτωση που απαιτείται επαναλαμβανόμενη ένεση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται, ώστε να ανιχνευθεί κάθε ένδειξη σχετικής υπερβολικής δόσης.

Συγχρόρηση ηρεμιστικών για τη μείωση του άγχους του ασθενή:

Εάν χορηγηθούν ηρεμιστικά φάρμακα, η μέγιστη ασφαλής δόση μεπιβακαΐνης μπορεί να μειωθεί εξαιτίας της αθροιστικής δράσης του συνδυασμού στην καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Διήθηση και περινευρική χρήση

Για μία μόνο χρήση

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι θολό και αποχρωματισμένο.

Ο ρυθμός ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1 ml διαλύματος ανά λεπτό.

Τα τοπικά αναισθητικά θα πρέπει να ενίονται με προσοχή όπου υπάρχει φλεγμονή ή/και λοίμωξη στο σημείο της ένεσης. Ο ρυθμός ένεσης πρέπει να είναι πολύ αργός (1 ml/min).

Κίνδυνος που σχετίζεται με ακούσια ενδαγγειακή ένεση

Η ακούσια ενδαγγειακή ένεση (π.χ., ακούσια ενδοφλέβια ένεση στη συστηματική κυκλοφορία, ακούσια ενδοφλέβια ή ενδαρτηριακή ένεση στην περιοχή της κεφαλής και του αυχένα) μπορεί να σχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σπασμούς, ακολουθούμενους από καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή καρδιοαναπνευστική καταστολή και κώμα, που προοδευτικά καταλήγει σε αναπνευστική ανακοπή, εξαιτίας του ξαφνικά υψηλού επιπέδου μεπιβακαΐνης στην συστηματική κυκλοφορία.

Συνεπώς, για να διασφαλιστεί ότι η βελόνη δεν διαπερνά ένα αιμοφόρο αγγείο κατά τη διάρκεια της ένεσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται αναρρόφηση προτού ενεθεί το τοπικό αναισθητικό προϊόν. Ωστόσο, η απουσία αίματος στη σύριγγα δεν εγγυάται ότι αποφεύχθηκε η ενδαγγειακή ένεση.

Κίνδυνος που σχετίζονται με ενδονευρική ένεση

Μια τυχαία ενδονευρική ένεση μπορεί να οδηγήσει το φάρμακο να κινηθεί με ανάστροφο τρόπο κατά μήκος του νεύρου. Προκειμένου να αποφευχθούν οι ενδονευρικές ενέσεις και να αποτραπούν τραυματισμοί του νεύρου σε σχέση με αποκλεισμό νεύρου, η βελόνη θα πρέπει να αποσύρεται ελαφρά εάν ο ασθενής αισθανθεί ηλεκτρικό σοκ κατά την ένεση ή εάν η ένεση είναι ιδιαίτερα επώδυνη. Εάν προκύψει τραυματισμός του νεύρου από τη βελόνη, η νευροτοξική δράση μπορεί να ενισχυθεί από την πιθανή χημική νευροτοξικότητα της μεπιβακαΐνης καθώς μπορεί να επιδράσει στην περινευρική αιμάτωση και να αποτρέψει την τοπική απομάκρυνση μεπιβακαΐνης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ή κάποιον άλλο τοπικό αναισθητικό παράγοντα τύπου αμιδίου) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών (με σωματικό βάρος κατά προσέγγιση 20 kg),
- σοβαρές διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας που δεν αντισταθμίζονται από βηματοδότη,
- ασθενής με ανεπαρκώς ελεγχόμενη επιληψία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Εάν υπάρχει οποιοσδήποτε κίνδυνος αλλεργικής αντίδρασης, επιλέξτε διαφορετικό φάρμακο για την αναισθησία (βλ. Παράγραφο 4.3).

Η μεπιβακαΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ασφάλεια και αποτελεσματικά υπό κατάλληλες συνθήκες:

Οι ενέργειες της τοπικής αναισθησίας μπορεί να μειωθούν όταν το Scandonest ενίεται σε μια περιοχή με φλεγμονή ή λοίμωξη.

Υπάρχει κίνδυνος τραυματισμού από δάγκωμα (χειλή, παρειές, βλεννογόνο και γλώσσα), ιδιαίτερα στα παιδιά· ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για να αποφύγει τη μάσηση τσίγλας ή φαγητού έως ότου αποκατασταθεί κανονική αίσθηση.

Η μεπιβακαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε:

Ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους:

- περιφερική αγγειακή νόσο,
- αρρυθμίες, ιδιαίτερα κοιλιακής προέλευσης,
- διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας,
- καρδιακή ανεπάρκεια,
- υπόταση.

Η μεπιβακαΐνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη καρδιακή λειτουργία καθώς μπορεί να μην είναι σε θέση να αντισταθμίσουν τη δράση της ή να υπάρχει επιδείνωση των αλλαγών εξαιτίας της παράτασης της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Επιληπτικοί ασθενείς:

Όλα τα τοπικά αναισθητικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πολύ προσεχτικά εξαιτίας της δράσης τους όσον αφορά στην πρόκληση σπασμών.

Για ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενη επιληψία, βλ. παράγραφο 4.3.

Ασθενείς με ηπατική νόσο:

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση που οδηγεί σε αποτελεσματική αναισθησία.

Ασθενείς με νεφρική νόσο:

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση που οδηγεί σε αποτελεσματική αναισθησία.

Ασθενείς με πορφυρία

Το Scandonest θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οξεία πορφυρία μόνο όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική προσέγγιση διαθέσιμη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε όλους τους ασθενείς με πορφυρία, καθώς το παρόν φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να πυροδοτήσει την πορφυρία.

Ασθενείς με οξέωση

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε περίπτωση οξέωσης όπως στη νεφρική ανεπάρκεια ή στον ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Οι δοσολογίες θα πρέπει να είναι μειωμένες σε ηλικιωμένους ασθενείς (εξαιτίας της έλλειψης κλινικών δεδομένων).

Η μεπιβακαΐνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή ή που υποφέρουν από διαταραχή πήξης, εξαιτίας του υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας. Ο υψηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας σχετίζεται περισσότερο με τη διαδικασία, παρά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Προφυλάξεις χρήσης

Τα τοπικά αναισθητικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο από επαγγελματίες υγείας που είναι έμπειροι στη διάγνωση και διαχείριση της σχετιζόμενης με τη δόση τοξικότητας και άλλα οξεία επείγοντα περιστατικά που μπορεί να προκύψουν από τον αποκλεισμό που θα χρησιμοποιηθεί. Θα πρέπει να εξετάζεται η άμεση διαθεσιμότητα οξυγόνου, άλλων φαρμάκων ανάνηψης, εξοπλισμού

καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης και του προσωπικού που είναι απαραίτητο για την ορθή διαχείριση τοξικών αντιδράσεων και σχετικών επειγόντων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.2). Η καθυστέρηση στην ορθή διαχείριση της σχετιζόμενης με τη δόση τοξικότητας, υποαερισμού από οποιονδήποτε λόγο, ή/και αλλοιωμένης ευαισθησίας, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση οξέωσης, την καρδιακή ανακοπή και, πιθανώς, τον θάνατο.

Η υποξαιμία και η μεταβολική οξέωση μπορούν να ενισχύσουν την καρδιαγγειακή τοξικότητα. Ο πρώιμος έλεγχος των κρίσεων και η επιθετική διαχείριση αεραγωγών για την αντιμετώπιση υποξαιμίας και οξέωσης μπορεί να αποτρέψει την καρδιακή ανακοπή.

Η συγχορήγηση των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να απαιτεί διεξοδική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.5).

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 24,67 mg νατρίου ανά 10 ml (μέγιστη συνιστώμενη δόση), που αντιστοιχεί στο 1,23% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αθροιστικές αλληλεπιδράσεις με άλλα τοπικά αναισθητικά

Η τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών είναι αθροιστική. Η συνολική δόση χορηγούμενης μεπιβακαΐνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Αντιισταμινικά H2 (σιμετιδίνη)

Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα αναισθητικών τύπου αμιδίου στον ορό ακολούθως της συγχορήγησης σιμετιδίνης. Η σιμετιδίνη μειώνει την κάθαρση της μεπιβακαΐνης.

Ηρεμιστικά (κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος)

Εάν χρησιμοποιηθούν ηρεμιστικά για να μειώσουν την ανησυχία του ασθενή, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μειωμένες δόσεις αναισθητικών καθώς οι τοπικοί αναισθητικοί παράγοντες, όπως τα ηρεμιστικά, είναι καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι οποίοι σε συνδυασμό μπορεί να έχουν αθροιστική δράση.

Ανταρρυθμικά φάρμακα

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ανταρρυθμικά φάρμακα μπορεί να εμφανίσουν άθροιση ανεπιθύμητων ενεργειών ακολούθως της χρήσης μεπιβακαΐνης εξαιτίας της ομοιότητας των δομών (όπως τα φάρμακα Τάξης I, δηλ., λιδοκαΐνη).

Αναστολείς CYP1A2

Η μεπιβακαΐνη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP1A2. Οι αναστολείς του κυτοχρώματος αυτού (π.χ., σιπροφλοξασίνη, ενοξασίνη, φλουβοξαμίνη) μπορεί να μειώσουν τον μεταβολισμό, να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και να συντελέσουν σε παρατεταμένα ή τοξικά επίπεδα αίματος. Έχουν, επίσης, αναφερθεί αυξημένα επίπεδα αναισθητικών τύπου αμιδίου στον ορό ακολούθως της συγχορήγησης σιμετιδίνης, τα οποία πιθανώς οφείλονται στην ανασταλτική δράση της σιμετιδίνης στο CYP1A2. Συνιστάται προσοχή όταν το εν λόγω προϊόν συσχετιστεί με τις φαρμακευτικές αυτές αγωγές, καθώς η ζάλη ενδέχεται να διαρκέσει περισσότερο (βλ. παράγραφο 4.7).

Προπρανολόλη

Η κάθαρση της μεπιβακαΐνης μπορεί να μειωθεί όταν συσχετιστεί με προπρανολόλη και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις αναισθητικού στον ορό. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση μεπιβακαΐνης με προπρανολόλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα.

Δεν έχουν αναφερθεί στοιχεία σχετικά με τοξική δράση της μεπιβακαΐνης στη γονιμότητα στα ζώα. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν στοιχεία διαθέσιμα για τον άνθρωπο.

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές σε εγκύους γυναίκες και στη βιβλιογραφία δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εγκύων γυναικών στις οποίες να έγινε ένεση με 30 mg/ml. Οι μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεση ή έμμεση επιβλαβή δράση όσον αφορά στην αναπαραγωγική τοξικότητα. Συνεπώς, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της μεπιβακαΐνης κατά την κύηση, ως μέτρο προφύλαξης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητη.

Θηλασμός

Δεν έχουν συμπεριληφθεί θηλάζουσες μητέρες στις κλινικές μελέτες με Scandonest. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη δεδομένων για τη μεπιβακαΐνη, ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, συνιστάται στις θηλάζουσες μητέρες να μη θηλάσουν εντός 10 ωρών ακολούθως αναισθησίας με Scandonest.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Scandonest μπορεί να έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να προκύψει ζάλη (περιλαμβανομένου ίλιγγου, διαταραχής της όρασης και αισθήματος κόπωσης) ακολούθως της χορήγησης μεπιβακαΐνης (βλ. παράγραφο 4.8). Άρα, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να φεύγουν από το οδοντιατρείο προτού ανακτήσουν τις ικανότητές τους (γενικά εντός 30 λεπτών) ακολούθως της οδοντιατρικής διαδικασίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ακολούθως της χορήγησης Scandonest είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται με άλλα αναισθητικά τύπου αμιδίου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές είναι, γενικά, σχετιζόμενες με τη δόση και μπορεί να προκληθούν από τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα ως αποτέλεσμα υπερδοσολογίας, ταχείας απορρόφησης ή ακούσιας ενδαγγειακής ένεσης. Μπορούν επίσης να είναι το αποτέλεσμα υπερευαισθησίας, ιδιοσυγκρατικής αντίδρασης ή μειωμένης αντοχής του ασθενή. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις είναι γενικά συστηματικές.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία. Η κατηγοριοποίηση συχνότητας ακολουθεί τη σύμβαση: 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 $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Συχνότητα «μη γνωστή»: «μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)»

Κατηγορία/Οργανικό MedDRA	Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σπάνια	Υπερευαισθησία Αναφυλακτικές / αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις Αγγειοοίδημα (Πρόσωπο / γλώσσα / χείλος / λαιμός / λάρυγγας ¹ / περικογχικό οίδημα) Βρογχόσπασμος / άσθμα ² Κνίδωση

Ψυχιατρικές διαταραχές	Μη γνωστή	Συναίσθημα ευφορίας Άγχος/Νευρικότητα ³
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνή	Κεφαλαλγία
	Σπάνια	Νευροπάθεια ⁴ : Νευραλγία (Νευροπαθητικός πόνος) Παραισθησία (δηλ., αίσθημα καύσου, νυγμός, κνίδωση, μυρμηκίαση, τοπικό αίσθημα θερμού ή ψυχρού, χωρίς εμφανές φυσικό αίτιο) στις στοματικές ή περιστοματικές δομές, Υπαισθησία / αιμωδία (στοματική και περιστοματική) Δυσαισθησίες (στοματικές και περιστοματικές), περιλαμβανομένης της δυσγευσίας (π.χ., μεταλλική γεύση, αλλοιωμένη γεύση), αγευσία Ζάλη (καρηβαρία) Τρόμος ³ Βαθιά καταστολή ΚΝΣ: Απώλεια αισθήσεων Κώμα Σπασμοί (περιλαμβανομένης τονικοκλονικής κρίσης) Προσυγκοπή, συγκοπή, Συγγυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός Διαταραχή ομιλίας ³ (π.χ., δυσαρθρία, λογόρροια) Ψυχοκινητική ανησυχία / διέγερση ³ Διαταραχή ισορροπίας (ανισορροπία) Υπνηλία
	Μη γνωστή	Νυσταγμός
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνια	Διαταραχές της όρασης Θολή όραση Διαταραχή προσαρμογής
	Μη γνωστή	Σύνδρομο Horner Βλεφαρόπτωση Ενόφθαλμος Διπλωπία (παράλυση οφθαλμοκινητικών μυών) Αμαύρωση (τύφλωση) Μυδρίαση Μύση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Σπάνια	Τλιγγος
	Μη γνωστή	Ενόχληση ώτων Εμβοή

		Υπερακοΐα
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνια	Καρδιακή ανακοπή Βραδυαρρυθμία Βραδυκαρδία Ταχυαρρυθμία (περιλαμβανομένων των κοιλιακών εκτακτοσυστολών και κοιλιακής μαρμαρυγής) ⁵ Στηθάγγη ⁶ Διαταραχές αγωγιμότητας (κολποκοιλιακός αποκλεισμός) Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών
	Μη γνωστή	Καταστολή μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνια	Υπόταση (με πιθανή κυκλοφορική καταπληξία)
	Πολύ σπάνια	Υπέρταση
	Μη γνωστή	Αγγειοδιαστολή Τοπική/ Περιοχική υπεραϊμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Σπάνια	Καταστολή αναπνευστικού Βραδύπνοια Άπνοια (αναπνευστική ανακοπή) Χασμουρητό Δύσπνοια ² Ταχύπνοια
	Μη γνωστή	Υποξία ⁷ (περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής) Υπερκαπνία ⁷ Δυσφωνία (Βραχνή φωνή ¹)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Σπάνια	Ναυτία Έμετος Αποφολίδωση (απολέπιση) ούλων/ βλεννογόνου στόματος/ εξέλκωση Οίδημα ⁸ της γλώσσας, του χειλούς, των ούλων
	Μη γνωστή	Στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνια	Εξάνθημα (έκθυση) Ερύθημα Κνησμός Οίδημα προσώπου Υπερίδρωση (εφίδρωση ή αφίδρωση)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνια	Δεσμιδώσεις μυών Ρίγη (τρέμουλο)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σπάνια	Τοπικό οίδημα Οίδημα σημείου ένεσης
	Μη γνωστή	Θωρακικό άλγος Αίσθημα κόπωσης, εξασθένιση (αδυναμία) Έξαψη

		Πόνος στο σημείο ένεσης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Μη γνωστή	Τραυματισμός νεύρου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

¹ λαρυγγοφαρυγγικό οίδημα μπορεί να εκδηλωθεί χαρακτηριστικά με βραχνή φωνή ή/και δυσφαγία,

² βρογχόσπασμος (βρογχοσυστολή) μπορεί να εκδηλωθεί χαρακτηριστικά με δύσπνοια,

³ αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διέγερση, άγχος / νευρικότητα, τρόμος, διαταραχή ομιλίας μπορεί να είναι προειδοποιητικά σημεία πριν από την καταστολή του ΚΝΣ. Στο πλαίσιο αντιμετώπισης των σημείων αυτών, θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να προβούν σε υπεραερισμό και να γίνεται έναρξη συστηματικής παρακολούθησης (βλ. Παράγραφο 4.9).

⁴νευρολογικές βλάβες που μπορεί να εκδηλωθούν με διάφορα συμπτώματα μη φυσιολογικών αισθήσεων (δηλ., παραισθησία, υπαισθησία, δυσαισθησία, υπεραισθησία κ.λπ.) των χειλιών, της γλώσσας και των στοματικών ιστών. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από αναφορές ακολούθως της άδειας κυκλοφορίας, κυρίως από νευρικό αποκλεισμό στην κάτω γνάθο, στον οποίο εμπλέκονται διάφοροι κλάδοι του τρίδυμου νεύρου,

⁵ κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο ή εκείνους που λαμβάνουν ορισμένα φάρμακα,

⁶ σε ασθενείς με προδιάθεση ή εκείνους με παράγοντες κινδύνου για ισχαιμική καρδιοπάθεια,

⁷η υποξία και η υπερκαπνία είναι δευτερογενείς της καταστολής του αναπνευστικού ή/και επιληπτικών κρίσεων και παρατεταμένου μυϊκού κάματος,

⁸ τυχαίο δάγκωμα ή μύσηση στα χείλη ή τη γλώσσα ενώ εμμένει η αναισθησία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση της 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 του εθνικού συστήματος αναφοράς.

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

Τύποι υπερδοσολογίας

Η υπερδοσολογία των τοπικών αναισθητικών μπορεί να είναι απόλυτη, ως αποτέλεσμα της ένεσης υπερβολικών δόσεων, ή σχετική, ως αποτέλεσμα ένεσης μιας φυσιολογικά μη τοξικής δόσης υπό ιδιαίτερες συνθήκες. Αυτές περιλαμβάνουν την ακούσια ενδαγγειακή ένεση ή τη μη φυσιολογική ταχεία απορρόφηση στην συστηματική κυκλοφορία ή επιβραδυμένο μεταβολισμό και απομάκρυνση του προϊόντος.

Συμπτώματα

Στην περίπτωση της σχετικής υπερδοσολογίας, οι ασθενείς γενικά εμφανίζουν συμπτώματα εντός 1-3 λεπτών. Ενώ στην περίπτωση της απόλυτης υπερδοσολογίας, σημεία τοξικότητας, αναλόγως του σημείου ένεσης, εμφανίζονται εντός 20-30 λεπτών ακολούθως της ένεσης.

Οι τοξικές δράσεις είναι δόσοεξαρτώμενες, αποτελούμενες προοδευτικά από περισσότερο σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις, ακολουθούμενες από αγγειακά, αναπνευστικά και, στο τέλος, καρδιαγγειακά σημεία όπως υπόταση, βραδυκαρδία, αρρυθμία και καρδιακή ανακοπή.

Η τοξικότητα στο ΚΝΣ εμφανίζεται προοδευτικά, με αυξανόμενη σοβαρότητα συμπτωμάτων και αντιδράσεων. Τα αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν διέγερση, αίσθηση μέθης, αίσθημα αιμωδίας στα χείλη και τη γλώσσα, παραισθησία γύρω από το στόμα, ζάλη, διαταραχές της όρασης και της ακοής και εμβοή των ώτων. Η εκδήλωση των ενεργειών αυτών όταν ενίεται το προϊόν είναι ένα προειδοποιητικό σημείο και η ένεση θα πρέπει να σταματά αμέσως.

Τα καρδιαγγειακά συμπτώματα εμφανίζονται σε επίπεδα πλάσματος που υπερβαίνουν εκείνα που επάγουν τοξικότητα ΚΝΣ και, για το λόγο αυτό, γενικώς προηγούνται από σημεία τοξικότητας ΚΝΣ, εκτός εάν ο ασθενής είναι υπό γενική αναισθησία ή σε βαριά καταστολή (π.χ., μέσω βενζοδιαζεπίνης ή βαρβιτουρικού). Η απώλεια συνείδησης και η έναρξη γενικευμένων κρίσεων μπορεί να προηγηθεί από πρόδρομα συμπτώματα όπως ακαμψία στις αρθρώσεις και μυϊκή ακαμψία ή δεσμιδώσεις. Οι κρίσεις μπορεί να διαρκέσουν από μερικά δευτερόλεπτα έως αρκετά λεπτά και να οδηγήσουν γρήγορα σε υποξία και υπερκαπνία, ως αποτέλεσμα αυξημένης μυϊκής δραστηριότητας και ανεπαρκούς αερισμού. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να προκύψει αναπνευστική ανακοπή.

Σε συγκεντρώσεις πλάσματος άνω των 5 mg/l μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες τοξικές ενέργειες, και οι σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν με 10 mg/l ή περισσότερα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία είναι περιορισμένα.

Η οξέωση επιδεινώνει τις τοξικές δράσεις των τοπικών αναισθητικών.

Εάν χορηγηθεί ταχεία ενδαγγειακή ένεση, η υψηλή συγκέντρωση μεπιβακαΐνης στο αίμα στις καρωτίδες αρτηρίες μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, πιθανώς ακολουθούμενο από καρδιακή ανακοπή, προτού να επηρεαστεί το ΚΝΣ. Τα δεδομένα όσον αφορά στη δράση αυτή παραμένουν αμφιλεγόμενα (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.1).

Διαχείριση

Εάν εμφανιστούν σημεία οξείας συστηματικής τοξικότητας, η ένεση του τοπικού αναισθητικού θα πρέπει να σταματά αμέσως.

Τα συμπτώματα ΚΝΣ (σπασμοί, καταστολή ΚΝΣ) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως θεραπευτικά με την κατάλληλη υποστήριξη αεραγωγών/αναπνευστική υποστήριξη και τη χορήγηση σπασμολυτικών φαρμάκων.

Η βέλτιστη υποστήριξη ως προς την οξυγόνωση, τον αερισμό και την κυκλοφορία καθώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση της οξέωσης είναι ζωτικής σημασίας.

Εάν προκύψει καρδιαγγειακή καταστολή (υπόταση, βραδυκαρδία), θα πρέπει να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια υγρά, αγγειοσυσπαστικούς ή/και ινοτρόπους παράγοντες. Στα παιδιά θα πρέπει να δίνονται δόσεις ανάλογα με την ηλικία και το βάρος τους.

Σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής, μπορεί να απαιτούνται παρατεταμένες προσπάθειες ανάπτυξης για μια επιτυχή έκβαση.

Η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπευτική αντιμετώπιση υπερβολικής δόσης μεπιβακαΐνης. Η απομάκρυνση μπορεί να επιταχυνθεί με την οξίνιση των ούρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νευρικό σύστημα/Αναισθητικά/Τοπικά αναισθητικά/Αμίδια/Μεπιβακαΐνη
Κωδικός ATC: N01 BB 03

Μηχανισμός δράσης

Η μεπιβακαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό τύπου αμιδίου.

Η μεπιβακαΐνη αναστέλλει αναστρέψιμα την αγωγιμότητα νευρικών ώσεων μέσω μείωσης ή αποκλεισμού της ροής νατρίου (Na^+) κατά τη διάρκεια διάδοσης του δυναμικού δράσης των νεύρων. Καθώς η δράση της αναισθησίας αναπτύσσεται προοδευτικά στο νεύρο, το κατώφλιο ηλεκτρικής διεγερσιμότητας σταδιακά αυξάνεται, ο ρυθμός ανόδου του δυναμικού δράσης φθίνει και η αγωγιμότητα ώσης επιβραδύνεται. Η μεπιβακαΐνη έχει ταχεία έναρξη, υψηλή ισχύ αναισθησίας και χαμηλή τοξικότητα.

Η μεπιβακαΐνη εμφανίζει ελαφρές αγγειοσυσταλτικές ιδιότητες οδηγώντας σε μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τα περισσότερα άλλα τοπικά αναισθητικά όταν χορηγείται χωρίς αγγειοσυσταλτικό. Μελέτες κατέδειξαν ότι η μεπιβακαΐνη έχει αγγειοσυσταλτικές ιδιότητες. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να είναι ωφέλιμη όταν αντενδείκνυται η χρήση αγγειοσυσταλτικών. Αρκετοί παράγοντες όπως το pH ιστού, η pK_a , η διαλυτότητα λιπιδίων, η συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού, η διάχυση του τοπικού αναισθητικού στο νεύρο κ.λπ., μπορεί να επηρεάσουν την έναρξη και διάρκεια δράσης του τοπικού αναισθητικού.

Έναρξη δράσης

Όταν πραγματοποιείται οδοντιατρικός αποκλεισμός περιφερικού νεύρου, η δράση της μεπιβακαΐνης προκύπτει γρήγορα (γενικά εντός 3 με 5 λεπτών).

Διάρκεια αναλγησίας

Η αναισθησία στον πολφό γενικά διαρκεί κατά προσέγγιση 25 λεπτά ακολούθως της διήθησης της άνω γνάθου και περίπου 40 λεπτά ακολούθως αποκλεισμού του κάτω φατνιακού νεύρου, ενώ η αναισθησία μαλακών μορίων διατηρήθηκε επί περίπου 90 λεπτά ακολούθως της διήθησης της άνω γνάθου και κατά προσέγγιση 165 λεπτά ακολούθως αποκλεισμού του κάτω φατνιακού νεύρου.

Βιοδιαθεσιμότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 100% στο σημείο δράσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος για διάλυμα μεπιβακαΐνης 30 mg/ml ακολούθως περιστοματικών ενέσεων κατά τη διάρκεια συνήθων οδοντιατρικών διαδικασιών προσδιορίστηκαν σε διάφορες κλινικές μελέτες. Το μέγιστο επίπεδο πλάσματος της μεπιβακαΐνης επιτυγχάνεται περίπου μετά από 30-60 λεπτά. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις μεπιβακαΐνης αναφέρθηκε ότι βρίσκονταν μεταξύ 0,4 – 1,2 $\mu\text{g/ml}$ περίπου 30 λεπτά ακολούθως της ενδοστοματικής ένεσης με ένα φυσιγγίο και μεταξύ 0,95 $\mu\text{g/ml}$ – 1,70 $\mu\text{g/ml}$ με δύο φυσιγγία. Ο λόγος του μέσου όρου των επιπέδων πλάσματος ακολούθως ενός και δυο φυσιγγίων ήταν κατά προσέγγιση 50%, τεκμηριώνοντας την αναλογικότητα της δόσης σε αυτά τα επίπεδα δόσης. Αυτές οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι σαφώς χαμηλότερες από το κατώφλιο τοξικότητας κεντρικού νευρικού συστήματος και καρδιαγγειακού συστήματος, αντιστοίχως 10 έως 25 φορές χαμηλότερες.

Κατανομή

Η κατανομή της μεπιβακαΐνης καλύπτει όλους του ιστούς του σώματος. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις βρίσκονται σε υψηλά αιματούμενους ιστούς, όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες, η καρδιά και ο εγκέφαλος. Η μεπιβακαΐνη δεσμεύεται με πρωτεΐνες πλάσματος σε ποσοστό έως και περίπου 75% και μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό με απλή διάχυση.

Μεταβολισμός

Όπως όλα τα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου, η μεπιβακαΐνη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ από μικροσωμικά ένζυμα (κυτόχρωμα P450 1A2 (CYP1A2)). Εξαιτίας αυτού του γεγονότος οι αναστολές ισοενζύμων του P450 μπορεί να μειώσουν το μεταβολισμό της αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5). Πάνω από το 50% της δόσης απεκκρίνεται ως μεταβολίτες στη χολή, αλλά αυτοί πιθανώς υποβάλλονται στην εντεροηπατική κυκλοφορία, καθώς μόνο μικρές ποσότητες εμφανίζονται στα κόπρανα.

Αποβολή

Η ημίσεια ζωή αποβολής από το πλάσμα είναι 2 ώρες για ενήλικες. Η κάθαρση αμιδίων εξαρτάται από την ηπατική ροή αίματος. Η ημίσεια ζωή στο πλάσμα παρατείνεται στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Η διάρκεια του τοπικού αναισθητικού δεν σχετίζεται με την ημίσεια ζωή καθώς η δράση του παύει να υφίσταται όταν το φάρμακο απομακρυνθεί από τον υποδοχέα. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα με λιγότερο από 10% αναλλοίωτης μεπιβακαΐνης.

Η απομάκρυνση μπορεί να επιταχυνθεί από την οξίνιση των ούρων (βλ. παράγραφο 4.9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι γενικές μελέτες τοξικότητας (τοξικότητα μονής δόσης, τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης) που πραγματοποιήθηκαν με μεπιβακαΐνη κατέδειξαν καλό περιθώριο ασφάλειας. Δοκιμές *in vitro* και *in vivo* που πραγματοποιήθηκαν με υδροχλωρική μεπιβακαΐνη δεν ανέδειξαν καμία γονοτοξική δράση για το παρόν προϊόν.

Καμία σχετική μελέτη αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με μεπιβακαΐνη δεν κατέδειξε τερατογονικές δράσεις.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες καρκινογόνου δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH)

Νερό για ενέσεις

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην καταψύχεται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγιο μίας χρήσης τύπου I από γυαλί, σφραγισμένο στη βάση με κινητό συνθετικό καουτσούκ τύπου I και στην κορυφή με σφράγιση συνθετικού καουτσούκ τύπου I που κρατά στη θέση της πώμα αλουμινίου.

Φυσίγγια του 1,7 ml ή των 2,2 ml.

Το κουτί περιέχει 50 φυσιγγία.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φυσιγγία προορίζονται για μία μόνο χρήση. Η χορήγηση του φαρμάκου στον ασθενή πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα του φυσιγγίου.

Όπως και για κάθε φυσιγγίο, το διάφραγμα θα πρέπει να απολυμαίνεται πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να σπογγίζεται προσεκτικά είτε με αιθυλική αλκοόλη 70% ή με καθαρή ισοπροπυλική αλκοόλη 90% φαρμακευτικής χρήσης.

Τα φυσιγγία δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να εμβυθίζονται σε κανενός είδους διάλυμα.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ιωάννης Τσαπράζης Α.Ε.
Μιχαλακοπούλου 157
11527 Αθήνα
Τηλ. +30 210 7716416
Φαξ +30210 7711100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A6/227/11642

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13/01/1983

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14/10/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Μάρτιος 2020