**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ropivacain HCl B. Braun 7,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 7,5 mg υδροχλωρική ροπιβακαΐνη (ως μονοϋδρική υδροχλωρική ροπιβακαΐνη).

1 φύσιγγα των 10 ml ή 20 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 75 mg ή 150 mg υδροχλωρική ροπιβακαΐνη ως μονοϋδρική υδροχλωρική ροπιβακαΐνη.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Το Ropivacain HCl B. Braun 7,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα περιέχει 2,9 mg/ml νάτριο.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα με pH 4 – 6 και ωσμωτικότητα 270 – 320 mOsmol/kg

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών για:

Χειρουργική αναισθησία:

* Επισκληρίδιοι αποκλεισμοί για εγχειρήσεις, συμπεριλαμβανομένης της καισαρικής τομής
* Μείζονες νευρικοί αποκλεισμοί
* Τοπικοί αποκλεισμοί

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η υδροχλωρική ροπιβακαΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην περιοχική αναισθησία ή υπό την επίβλεψή τους.

 Γενικά, στη χειρουργική αναισθησία (π.χ. επισκληρίδιος χορήγηση) απαιτείται η χρήση υψηλότερων συγκεντρώσεων και δόσεων. Μία συγκέντρωση 10 mg/ml υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης συνιστάται για επισκληρίδια αναισθησία στην οποία ο πλήρης κινητικός αποκλεισμός είναι απαραίτητος για το χειρουργείο. Για αναλγησία (π.χ. επισκληρίδιος χορήγηση για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου) συνιστώνται οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις και δόσεις.

**Δοσολογία**

**Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών**

Ο παρακάτω πίνακας είναι ένας οδηγός της δοσολογίας που χρησιμοποιείται στις συνήθεις περιπτώσεις αποκλεισμού. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη απαιτούμενη δόση για την επίτευξη αποτελεσματικού αποκλεισμού. Η πείρα του ιατρού καθώς και η γνώση της φυσικής κατάστασης του ασθενή έχουν ιδιαίτερη σημασία για τον καθορισμό της δόσης.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Συγκέντρωση υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης**  | **Όγκος** | **Δόση**υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης | **Έναρξη δράσης**  | **Διάρκεια**  |
|  | **mg/ml** | **ml** | **mg** | **λεπτά**  | **ώρες**  |
| **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ**  |
| **Οσφυϊκή επισκληρίδια χορήγηση**  |
| Χειρουργική  | 7.5 10.0  | 15-25 15-20  | 113-188 150-200  | 10-20 10-20  | 3-5 4-6  |
| Καισαρική τομή  | 7.5  | 15-20  | 113-1501) | 10-20  | 3-5  |
| **Θωρακική επισκληρίδια χορήγηση**  |
| Για την εγκατάσταση αποκλεισμού για την μετεγχειρητική ανακούφιση από τον πόνο  | 7.5  | 5-15 (ανάλογα με το επίπεδο της ένεσης)  | 38-113  | 10-20  | δεν έχει εφαρμογή |
| **Μείζον νευρικός αποκλεισμός\***  |
| Αποκλεισμός βραχιονίου πλέγματος  | 7.5  | 30-40  | 225-3002) | 10-25  | 6-10  |
| **Τοπικός αποκλεισμός** (π.χ. αποκλεισμός ελασσόνων νεύρων (minor block) και διήθηση)  | 7.5  | 1-30  | 7.5-225  | 1-15  | 2-6  |
| 1. Μία αρχική δόση περίπου 100 mg (13 ml - 14 ml) υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης θα πρέπει να χορηγείται σε 3–5 λεπτά. Δύο επιπλέον δόσεις, σε τελική τιμή 50 mg, μπορούν να χορηγηθούν αν είναι απαραίτητο.
2. Μια σύσταση δόσεων μπορεί να δοθεί μόνο για τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος. Για άλλους μείζονες νευρικούς αποκλεισμούς μπορεί να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις.

\* Η δόση για έναν μείζον νευρικό αποκλεισμό πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την περιοχή της χορήγησης και την κατάσταση του ασθενή. Οι διασκαληνικοί και υπερκλείδιοι αποκλεισμοί βραχιονίου πλέγματος μπορεί να σχετίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως από το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται, βλέπε παράγραφο 4.4.  |

Στον επισκληρίδιο αποκλεισμό για τη χειρουργική επέμβαση, χρησιμοποιήθηκαν εφάπαξ δόσεις μέχρι 250 mg υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης και ήταν καλά ανεκτές.

Η χρήση συγκεντρώσεων πάνω από 7,5 mg/ml υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης δεν έχει τεκμηριωθεί για την καισαρική τομή.

Μετά από τη χρήση 40 ml υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης 7,5 mg/ml για τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος, η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ροπιβακαΐνης σε μερικούς ασθενείς φτάνει σε επίπεδο ήπιας τοξικότητας του ΚΝΣ. Επομένως δε συνιστώνται δόσεις πάνω από 40 ml υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης 7.5mg/ml (300 mg ροπιβακαΐνη).

Όταν χρησιμοποιείται σε αποκλεισμούς μακράς διάρκειας, είτε μέσω συνεχούς έγχυσης είτε με επαναλαμβανόμενη εφάπαξ (bolus) χορήγηση, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα ή πρόκληση τοπικής βλάβης στο νεύρο. Σε ενήλικες, συνολικές δόσεις μέχρι 675mg υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης για χειρουργικές επεμβάσεις και μετεγχειρητική αναλγησία χορηγούμενες για διάστημα πάνω από 24 ώρες, καθώς επίσης και συνεχείς επισκληρίδιες εγχύσεις μετεγχειρητικά, σε ρυθμό έγχυσης μέχρι 28mg/h υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης για 72 ώρες, ήταν καλά ανεκτές. Σε ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις μέχρι 800mg ημερησίως με σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνδυασμός με οπιοειδή:

Σε κλινικές μελέτες δόθηκε επισκληρίδιος έγχυση 2mg/ml υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης σε μίγμα με φεντανύλη 1-4μg/ml για την αντιμετώπιση μετεγχειρητικού πόνου για περίπου 72 ώρες. Ο συνδυασμός ροπιβακαΐνης και φεντανύλης πρόσφερε βελτιωμένη αναλγησία αλλά είχε ως αποτέλεσμα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών. Ο συνδυασμός ροπιβακαΐνης και φεντανύλης ερευνήθηκε μόνο για την υδροχλωρική ροπιβακαΐνη 2mg/ml.

Τρόπος χορήγησης

Για περινευρική και επισκληρίδια χρήση.

Συνιστάται η προσεκτική αναρρόφηση πριν και κατά τη διάρκεια της ένεσης, προκειμένου να αποφευχθεί η ενδοαγγειακή χορήγηση. Όταν πρόκειται να γίνει ένεση μίας μεγάλης δόσης, συνιστάται μία δοκιμαστική δόση λιδοκαΐνης 3-5 ml με αδρεναλίνη (επινεφρίνη) (λιδοκαΐνη 2% με αδρεναλίνη (επινεφρίνη) 1:200,000). Η εκ λάθους ενδοαγγειακή ένεση μπορεί να αναγνωρισθεί από παροδική αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενώ η κατά λάθος ενδορραχιαία ένεση από σημεία αποκλεισμού του νωτιαίου μυελού.

Η υδροχλωρική ροπιβακαΐνη θα πρέπει να ενίεται αργά ή σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις, με ρυθμό 25-50mg/min, ενώ παράλληλα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ζωτικές λειτουργίες του ασθενή και να είναι σε συνεχή συνομιλία μαζί του. Εάν εμφανισθούν συμπτώματα τοξικότητας, η ένεση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η μέγιστη διάρκεια επισκληρίδιας αναισθησίας είναι 3 ημέρες.

**Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 0 - ≤12 ετών)**

Η χρήση Ropivacaine 7,5 και 10 mg/ml μπορεί να σχετίζεται με συστηματικά και κεντρικά τοξικά συμβάντα σε παιδιά. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις (2 mg/ml, 5 mg/ml) ενδείκνυνται περισσότερο για χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Για μία μόνο χρήση. Να απορρίπτεται το διάλυμα που δεν χρησιμοποιήθηκε.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εξετάζεται οπτικά πριν από τη χρήση. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν είναι διαυγές και πρακτικά ελεύθερο από σωματίδια και ο περιέκτης να μην έχει υποστεί βλάβη.

**4.3. Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη ροπιβακαΐνη, σε άλλα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι γενικές αντενδείξεις που σχετίζονται με την επισκληρίδια ή περιοχική αναισθησία, αδιάφορα με το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται.
* Ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία.
* Παρατραχηλική αναισθησία στην μαιευτική
* Υποογκαιμία

**4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι εφαρμογές της περιοχικής αναισθησίας πρέπει να εκτελούνται από εξειδικευμένο προσωπικό σε κατάλληλα εξοπλισμένο χώρο. Πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα τα απαραίτητα φαρμακευτικά προϊόντα και ιατρικά μηχανήματα για την παρακολούθηση του ασθενούς και την περίπτωση επείγουσας εφαρμογής καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης.

Σε ασθενείς στους οποίους διενεργείται μείζων αποκλεισμός πρέπει να έχει εξασφαλιστεί ενδοφλέβια οδός χορήγησης, πριν από την διενέργεια του αποκλεισμού.

Ο υπεύθυνος ιατρός πρέπει να πάρει τις απαραίτητες προφυλάξεις ώστε να αποφύγει την ενδοαγγειακή ένεση (βλ. παράγραφο 4.2), και να έχει εκπαιδευτεί επαρκώς και να είναι εξοικειωμένος με τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, την συστηματική τοξικότητα και άλλες επιπλοκές (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9) όπως εκ λάθους υπαραχνοειδής ένεση η οποία μπορεί να προκαλέσει αποκλεισμό του νωτιαίου μυελού σε υψηλότερο επίπεδο με άπνοια και υπόταση. Σπασμοί έχουν εμφανισθεί συχνότερα μετά από αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος και επισκληρίδιο αποκλεισμό. Πιθανά οφείλονται σε τυχαία ενδοαγγειακή ένεση ή γρήγορη απορρόφηση από το σημείο της ένεσης.

Απαιτείται προσοχή ώστε να αποτρέπονται εγχύσεις σε φλεγμαίνουσες περιοχές.

Καρδιοαγγειακοί κίνδυνοι

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης ΙΙΙ (π.χ. αμιοδαρόνη) πρέπει να βρίσκονται κάτω από στενή παρακολούθηση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, διότι οι καρδιακές επιπτώσεις είναι αθροιστικές. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής κατά την διάρκεια της χορήγησης υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης για επισκληρίδιο ή περιφερικό νευρικό αποκλεισμό, ειδικά μετά από την εκ λάθους ενδοαγγειακή χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με συνυπάρχουσα καρδιακή νόσο. Σε μερικές περιπτώσεις η ανάνηψη είναι δύσκολη. Όταν παρουσιαστεί καρδιακή ανακοπή μπορεί να χρειάζονται παρατεταμένες προσπάθειες ανάνηψης ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα επιτυχούς αποτελέσματος.

Αποκλεισμοί στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού

Ορισμένες διαδικασίες τοπικής αναισθησίας όπως ενέσεις στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερη συχνότητα, ανεξάρτητα από το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται.

Μείζονες περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί

Οι μείζονες περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί μπορεί να απαιτήσουν τη χορήγηση μεγάλων όγκων τοπικού αναισθητικού σε περιοχές υψηλής αγγειοποίησης, συνήθως κοντά σε μεγάλα αγγεία στα οποία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ενδοαγγειακής ένεσης ή ταχύτατης συστηματικής απορρόφησης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Υπερευαισθησία

Η πιθανότητα διασταυρούμενης υπερευαισθησίας με άλλα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Υποογκαιμία

Ασθενείς με υποογκαιμία, οποιασδήποτε αιτιολογίας, μπορεί να εμφανίσουν οξεία υποτασική κρίση στην διάρκεια της επισκληρίδιας αναισθησίας, άσχετα με το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται.

Ασθενείς με κακή γενική κατάσταση υγείας

Ασθενείς σε κακή γενική κατάσταση, λόγω προχωρημένης ηλικίας ή άλλων επιβαρυντικών παραγόντων, όπως μερικός ή πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, προχωρημένη ηπατική νόσος ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, χρειάζονται ειδική προσοχή αν και η περιοχική αναισθησία συνήθως ενδείκνυται σ’ αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική και νεφρική βλάβη

Η ροπιβακαϊνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και γι’ αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, ίσως χρειαστεί να μειωθούν οι επαναλαμβανόμενες δόσεις, λόγω καθυστέρησης της αποβολής του φαρμάκου. Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία, όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένες δόσεις ή βραχυπρόθεσμη θεραπεία. Η οξέωση και η μειωμένη συγκέντρωση των λευκωμάτων του πλάσματος, που συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικής τοξικότητας.

Οξεία πορφυρία

Το ενέσιμο διάλυμα υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης προκαλεί πιθανώς πορφυρία και θα πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με οξεία πορφυρία μόνο όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη κάποια ασφαλέστερη εναλλακτική. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις σε περίπτωση ευάλωτων ασθενών, σύμφωνα με τα κλασικά, σχετικά εγχειρίδια ή/ και κατόπιν διαβουλεύσεων με τους ειδικούς αυτής της νόσου.

Έκδοχα με αναγνωρισμένη δράση/ αντίδραση

Ropivacain HCl B. Braun 7,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα: Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,9 mg Νάτριο/ml.

Να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενη για νάτριο.

Παρατεταμένη χορήγηση

Παρατεταμένη χορήγηση της ροπιβακαΐνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται ισχυροί αναστολείς του CYP1A2, όπως φλουβοξαμίνη και ενοξασίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ropivacain 7,5 και 10 mg/ml σε παιδιά ηλικίας έως και (συμπεριλαμβανομένων των) 12 ετών δεν έχει εξακριβωθεί.

Τα νεογνά ίσως χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής λόγω των άωρων μεταβολικών οδών. Οι μεγαλύτερες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις πλάσματος της ροπιβακαΐνης που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε νεογνά υποδεικνύουν πως μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συστηματικής τοξικότητας σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η υδροχλωρική ροπιβακαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα τοπικά αναισθητικά ή παράγοντες με παρόμοια χημική δομή με τα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου, π.χ. ορισμένα αντιαρρυθμικά όπως λιδοκαΐνη και μεξιλετίνη, λόγω αθροιστικών τοξικών ενεργειών. Ταυτόχρονη χρήση υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης με αναισθητικά γενικής αναισθησίας ή οπιοειδή, μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την αμοιβαία ενίσχυση των άλλων (ανεπιθύμητων) ενεργειών τους. Ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης ροπιβακαΐνης και αντιαρρυθμικών φαρμάκων τάξης ΙΙΙ (π.χ. αμιοδαρόνη) δεν έχουν διενεργηθεί αλλά συνιστάται προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Το κυτόχρωμα P450 (CYP) 1A2 λαμβάνει μέρος στο σχηματισμό 3-υδροξυροπιβακαΐνης, του κύριου μεταβολίτη. *In vivo* η κάθαρση της ροπιβακαΐνης από το πλάσμα μειώθηκε κατά 77% στη διάρκεια συγχορήγησης με φλουβοξαμίνη, ενός εκλεκτικού και ισχυρού αναστολέα του CYP1A2. Έτσι ισχυροί αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη και η ενοξασίνη, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χορήγησης υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με την υδροχλωρική ροπιβακαΐνη. Παρατεταμένη χορήγηση της ροπιβακαΐνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 (βλέπε παράγραφο 4.4).

*In vivo* η κάθαρση της ροπιβακαΐνης από το πλάσμα μειώθηκε κατά 15% στη διάρκεια συγχορήγησης με κετοκοναζόλη, ενός εκλεκτικού και ισχυρού αναστολέα του CYP3A4. Ωστόσο η αναστολή αυτού του ισοενζύμου δεν φαίνεται να έχει κλινική σημασία.

*In vitro* η ροπιβακαΐνη είναι συναγωνιστικός αναστολέας για το CYP2D6 αλλά δεν φαίνεται να αναστέλλει αυτό το ισοένζυμο στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στο πλάσμα κατά τη κλινική πράξη.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

**Εγκυμοσύνη**

Εκτός από επισκληρίδια χορήγηση σε μαιευτικές επεμβάσεις, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την χρήση της ροπιβακαΐνης στην κύηση σε ανθρώπους. Πειραματικές μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις κατά την εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά την γέννηση (βλέπε παράγραφο 5.3).

**Θηλασμός**

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την απέκκριση της ροπιβακαΐνης στο μητρικό γάλα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανάλογα με τη δόση τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να ασκήσουν μικρή επίδραση στην πνευματική λειτουργία και τον συντονισμό, ακόμη και επί απουσίας εμφανούς τοξικότητας στο ΚΝΣ και μπορεί προσωρινά να επηρεάσουν την κινητικότητα του σώματος και την εγρήγορση.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Γενικά**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης είναι παρόμοιες με εκείνες των άλλων τοπικών αναισθητικών, μακράς δράσης, τύπου αμιδίου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να διακριθούν από τις φυσιολογικές επιπτώσεις αυτού καθ’ αυτού του αποκλεισμού των νεύρων, όπως: υπόταση και βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια ραχιαίας/επισκληρίδιας αναισθησίας.

Το ποσοστό των ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες κυμαίνεται ανάλογα με την οδό χορήγησης της υδροχλωρικής ροπιβακαΐνης. Οι συστηματικές και οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως εμφανίζονται λόγω υπερβολικής δόσης, ταχείας απορρόφησης ή από λάθος, ενδαγγειακής ένεσης.

Οι πλέον συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, ναυτία και υπόταση, είναι πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και γενικά των εγχειρήσεων και καθίσταται αδύνατο να διακριθούν αυτές που προκαλούνται από την κλινική κατάσταση από εκείνες που προκαλεί το φάρμακο ή ο αποκλεισμός.

**Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών**

|  |
| --- |
| Πολύ συχνές (≥ 1/10) |
| Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10) |
| Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100) |
| Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως <1/1.000) |
| Πολύ σπάνιες (< 1/10,000) |
| Άγνωστες (δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί από τα διαθέσιμα στοιχεία) |

Για κάθε κατηγορία οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με την συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές.

|  |  |
| --- | --- |
| *Κατηγορία/ οργανικό σύστημα* |  |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*  | *Σπάνιες*αναφυλακτική αντίδραση  |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* | *Όχι συχνές*άγχος |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | *Συχνές*παραισθησία, ίλιγγος, κεφαλαλγία *Όχι συχνές*Συμπτώματα τοξικότητας του ΚΝΣ (σπασμοί, σπασμοί grand mal, επιληπτικές κρίσεις, αίσθημα ελαφριάς κεφαλαλγίας, περιστοματική παραισθησία, μούδιασμα της γλώσσας, δυσαρθρία, τρόμος, υπαισθησία)\* |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* | *Όχι συχνές*διαταραχές της όρασης |
| *Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου*  | *Όχι συχνές*υπερακουσία, εμβοή,  |
| *Καρδιακές διαταραχές*  | *Συχνές*βραδυκαρδία, ταχυκαρδία*Σπάνιες*καρδιακή προσβολή, αρρυθμίες |
| *Αγγειακές διαταραχές*  | *Πολύ συχνές* υπόταση*Συχνές*υπόταση (παιδιά), υπέρταση*Όχι συχνές*συγκοπή |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου* | *Όχι συχνές*δύσπνοια  |
| *Γαστρεντερικές διαταραχές*  | *Πολύ συχνές* ναυτία, έμετος (παιδιά)*Συχνές*έμετος |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*  | *Σπάνιες*αγγειοοίδημα, κνίδωση |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*  | *Συχνές*ραχιαίο άλγος, ρίγος |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*  | *Συχνές*κατακράτηση ούρων |
| *Γενικές διαταραχές και* *καταστάσεις στο σημείο χορήγησης*  | *Συχνές*άνοδος της θερμοκρασίας *Όχι συχνές*υποθερμία  |

\* Αυτά τα συμπτώματα οφείλονται συνήθως σε λάθος ενδοαγγειακή ένεση, υπερδοσολογία και ταχύτατη απορρόφηση (βλέπε παράγραφο 4.9).

Στα παιδιά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κλινικής σημασίας είναι έμετος, ναυτία, κνησμός και κατακράτηση ούρων.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την κατηγορία που ανήκει το φάρμακο**

*Νευρολογικές επιπλοκές*

Νευροπάθεια και δυσλειτουργία της σπονδυλικής στήλης (π.χ. σύνδρομο προσθίας νωτιαίας αρτηρίας, αραχνοειδίτις, σύνδρομο «ιππούριδος»), που μπορούν σε σπάνιες περιπτώσεις να έχουν ως αποτέλεσμα μόνιμες συνέπειες, έχουν συσχετιστεί με την περιοχική αναισθησία, ανεξάρτητα από το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιήθηκε.

*Oλικός αποκλεισμός του νωτιαίου μυελού*

Ο ολικός αποκλεισμός του νωτιαίου μυελού μπορεί να συμβεί με την εκ λάθους ενδορραχιαία χορήγηση της επισκληρίδιας δόσης.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:**

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά αναμένεται να είναι ίδια όπως και στους ενήλικες εκτός από την υπόταση που εκδηλώνεται λιγότερο συχνά σε παιδιά (< 1 στα 10) και τον έμετο που εκδηλώνεται συχνότερα σε παιδιά (> 1 στα 10).

Τα πρώιμα σημεία τοξικότητας τοπικής αναισθησίας μπορεί να είναι δύσκολα ανιχνεύσιμα στα παιδιά καθώς μπορεί να μην είναι σε θέση να τα εκφράσουν λεκτικά.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284,GR-15562-Χολαργός Αθήνα,τηλ:+30 213 2040380/337,φαξ:+30 210 6549585,www.eof.gr).

**4.9 Υπερδοσολογία**

**Συμπτώματα**

*Οξεία συστηματική τοξικότητα*

Οι συστηματικές τοξικές αντιδράσεις αφορούν πρωταρχικά το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το καρδιαγγειακό σύστημα. Τέτοιες αντιδράσεις προκαλούνται από υψηλές συγκεντρώσεις τοπικού αναισθητικού στο αίμα, λόγω (εκ λάθους) ενδοαγγειακής ένεσης, υπερδοσολογίας ή ταχύτατης απορρόφησης σε περιοχή υψηλής αγγείωσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι αντιδράσεις από το ΚΝΣ είναι παρόμοιες για όλα τα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου, παρόλο που οι αντιδράσεις από το καρδιακό σύστημα είναι περισσότερο ποιοτικά και ποσοτικά εξαρτημένες, από το φάρμακο.

Εάν γίνουν κατά λάθος ενδοαγγειακές ενέσεις τοπικών αναισθητικών μπορεί να προκληθούν άμεσες (μέσα σε λίγα λεπτά) συστηματικές τοξικές αντιδράσεις. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μην επιτευχθούν για μία έως δύο ώρες, ανάλογα με την θέση της ένεσης με αποτέλεσμα τα σημάδια τοξικότητας μπορεί να καθυστερήσουν.

Στα παιδιά μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπισθούν πρώϊμα συμπτώματα τοξικότητας από την χρήση τοπικών αναισθητικών όταν ο αποκλεισμός διενεργείται κατά τη διάρκεια ολικής αναισθησίας.

*Κεντρικό νευρικό σύστημα*

Η τοξικότητα από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι μια σταδιακή αντίδραση με συμπτώματα και σημεία κλιμακούμενης βαρύτητας. Τα πρώτα συμπτώματα είναι οπτικές και ακουστικές διαταραχές, περιστοματική αιμωδία, ζάλη, αίσθημα ελαφριάς κεφαλαλγίας, αίσθημα νυγμών και παραισθησία. Δυσαρθρία, μυϊκή δυσκαμψία, μυϊκές συσπάσεις είναι σοβαρότερα συμπτώματα και μπορεί να προηγούνται της έναρξης γενικευμένων σπασμών. Αυτά τα συμπτώματα δεν πρέπει να εκληφθούν λανθασμένα ως υποκείμενη νευρολογική νόσος. Η απώλεια των αισθήσεων και οι τονικοί - κλονικοί (grand mal) σπασμοί μπορεί να ακολουθήσουν και να διαρκέσουν από λίγα δευτερόλεπτα ως αρκετά λεπτά. Υποξία και υπερκαπνία παρουσιάζονται ταχύτατα μετά από τους σπασμούς, λόγω της αυξημένης μυϊκής δραστηριότητας, σε συνδυασμό με την παρέμβαση στην αναπνοή. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί άπνοια. Η αναπνευστική και μεταβολική οξέωση αυξάνει και παρατείνει τις τοξικές δράσεις των τοπικών αναισθητικών.

Η αποκατάσταση επέρχεται μετά την επανακατανομή του τοπικού αναισθητικού φαρμάκου από το κεντρικό νευρικό σύστημα και τον ακόλουθο μεταβολισμό και την απέκκρισή του. Η αποκατάσταση μπορεί να είναι ταχεία, εκτός εάν έχουν χορηγηθεί πολύ μεγάλες ποσότητες φαρμάκου.

*Καρδιαγγειακή τοξικότητα*

Η καρδιαγγειακή τοξικότητα είναι ενδεικτική μιας σοβαρότερης κατάστασης. Υπόταση, βραδυκαρδία, αρρυθμία, ακόμη και καρδιακή ανακοπή, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα υψηλών συστηματικών συγκεντρώσεων των τοπικών αναισθητικών. Σε εθελοντές, η ενδοφλέβια έγχυση ροπιβακαΐνης είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημείων καταστολής της αγωγιμότητας και συσταλτικότητας.

Τα συμπτώματα τοξικότητας από το κεντρικό νευρικό σύστημα προηγούνται συνήθως των τοξικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα, εκτός εάν ο ασθενής είναι υπό γενική αναισθησία ή είναι υπό έντονη καταστολή με φάρμακα, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα βαρβιτουρικά.

*Αντιμετώπιση της οξείας τοξικότητας*

Πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα τα απαραίτητα φαρμακευτικά προϊόντα και ιατρικά μηχανήματα για την παρακολούθηση του ασθενούς και την περίπτωση επείγουσας εφαρμογής καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα οξείας συστηματικής τοξικότητας θα πρέπει αμέσως να διακοπεί η ένεση του τοπικού αναισθητικού.

Σε περίπτωση που εμφανιστούν μυϊκοί σπασμοί, πρέπει να διατηρηθεί η οξυγόνωση και να υποστηριχθεί η κυκλοφορία. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να χορηγηθεί ένα αντιεπιληπτικό.

Εάν εμφανιστεί καρδιαγγειακή καταστολή (υπόταση, βραδυκαρδία) θα πρέπει να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με ενδοαγγειακή υποκατάσταση υγρών, αγγεισυσπαστικά, χρονότροπα ή/ και ινότροπα φάρμακα.

Σε περίπτωση κυκλοφοριακής ανακοπής, πρέπει να εφαρμοστεί άμεση καρδιοαναπνευστική ανάνηψη. Μπορεί να χρειαστούν παρατεταμένες προσπάθειες ανάνηψης για την επίτευξη θετικού αποτελέσματος.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναισθητικά, τοπικά αναισθητικά, αμίδια

κωδικός ATC N01BB09

Η ροπιβακαϊνη είναι ένα μακράς δράσης τοπικό αναισθητικό τύπου αμιδίου με αναισθητική και αναλγητική δράση. Σε υψηλές δόσεις η ροπιβακαϊνη προκαλεί χειρουργική αναισθησία, ενώ σε χαμηλότερες δόσεις προκαλεί αισθητικό αποκλεισμό με περιορισμένο και μη προοδευτικό κινητικό αποκλεισμό.

Ο μηχανισμός είναι μία αναστρέψιμη ελάττωση της διαπερατότητας της μεμβράνης των νευρικών ινών για τα ιόντα νατρίου. Επομένως, μειώνεται η ταχύτητα εκπόλωσης και ο ουδός διεγερσιμότητας αυξάνει, με αποτέλεσμα να προκαλείται τοπικός αποκλεισμός των νευρικών ώσεων.

Η πιο χαρακτηριστική ιδιότητα της ροπιβακαϊνης είναι η μακρά διάρκεια δράσης. Η έναρξη και διάρκεια της αποτελεσματικότητας της τοπικής αναισθησίας εξαρτώνται από το σημείο χορήγησης και τη δόση αλλά δεν επηρεάζονται από την παρουσία αγγειοσυσπαστικού (π.χ. αδρεναλίνη (επινεφρίνη)). Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την έναρξη και διάρκεια δράσης της ροπιβακαϊνης, δείτε τον πίνακα με τον τίτλο Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Ενδοφλέβιες εγχύσεις ροπιβακαΐνης έγιναν καλά ανεκτές από υγιείς εθελοντές σε χαμηλές δόσεις και με αναμενόμενα συμπτώματα από το ΚΝΣ στη μέγιστη ανεκτή δόση. Η κλινική εμπειρία με το φάρμακο δείχνει ότι έχει ικανοποιητικά όρια ασφάλειας όταν χρησιμοποιείται επαρκώς στις συνιστώμενες δόσεις.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ροπιβακαΐνη έχει στον χημικό της τύπο κέντρο συμμετρίας και διατίθεται σαν καθαρό S-(-)-εναντιομερές. Παρουσιάζει μεγάλη λιποδιαλυτότητα. Όλοι οι μεταβολίτες έχουν τοπική αναισθητική δράση αλλά με αξιοσημείωτα μικρότερη ισχύ και μικρότερη διάρκεια δράσης από τη ροπιβακαΐνη.

Η συγκέντρωση στο πλάσμα της ροπιβακαΐνης εξαρτάται από τη δόση, την οδό χορήγησης και την αγγείωση της περιοχής που γίνεται η ένεση. Η ροπιβακαΐνη έχει γραμμική φαρμακοκινητική και η μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) είναι ανάλογη με τη δόση.

Η ροπιβακαΐνη παρουσιάζει πλήρη και διφασική απορρόφηση από τον επισκληρίδιο χώρο, με χρόνους ημίσειας ζωής των δύο φάσεων της τάξεως των 14 λεπτών και 4 ωρών, σε ενήλικες. Η βραδεία απορρόφηση επιβραδύνει το ρυθμό απομάκρυνσης της ροπιβακαΐνης, πράγμα που εξηγεί τη βραδύτερη απομάκρυνση μετά από επισκληρίδια χορήγηση συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η ροπιβακαΐνη έχει μέση ολική κάθαρση πλάσματος 440 ml/min, νεφρική κάθαρση 1 ml/min, όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση (steady state) 47 λίτρα και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 1.8 ώρες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η ροπιβακαΐνη έχει ενδιάμεση τιμή ηπατικής απέκκρισης περίπου 0.4. Είναι συνδεμένη κυρίως σε α1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη πλάσματος με κλάσμα μη συνδεμένης ουσίας περίπου 6%.

Έχει παρατηρηθεί αύξηση των ολικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα κατά τη διάρκεια συνεχούς επισκληρίδιας και διασκαληνικής έγχυσης, η οποία σχετίζεται με μετεγχειρητική αύξηση της α1 -όξινης γλυκοπρωτεΐνης.

Οι διακυμάνσεις της συγκέντρωσης της μη συνδεδεμένης ουσίας, δηλαδή της φαρμακολογικά ενεργούς ουσίας, είναι πολύ λιγότερες από την ολική συγκέντρωση στο πλάσμα.

Επειδή η ροπιβακαΐνη έχει ενδιάμεση προς χαμηλή τιμή ηπατικής αππέκρισης, ο ρυθμός της κάθαρσης εξαρτάται από τη συγκέντρωση της αδέσμευτης ροπιβακαΐνης στο πλάσμα. Η μετεγχειρητική αύξηση της α1 -όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AAG) θα μειώσει το αδέσμευτο κλάσμα, λόγω της αυξημένης πρωτεϊνικής σύνδεσης, με αποτέλεσμα μείωση της ολικής κάθαρσης και αύξηση της ολικής συγκέντρωσης στο πλάσμα, όπως διαπιστώνεται στις παιδιατρικές μελέτες αλλά και στις μελέτες των ενηλίκων. Η κάθαρση της αδέσμευτης ροπιβακαΐνης παραμένει αμετάβλητη όπως φαίνεται από τις σταθερές συγκεντρώσεις του αδέσμευτου κλάσματος κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής έγχυσης. Το αδέσμευτο κλάσμα είναι αυτό που ευθύνεται για τις συστηματικές φαρμακοδυναμικές επιδράσεις και την τοξικότητα.

Η ροπιβακαΐνη περνά εύκολα τον πλακούντα και αποκαθίσταται ταχέως η ισορροπία των συγκεντρώσεων του ελεύθερου κλάσματος. Ο βαθμός της σύνδεσης με τα λευκώματα του πλάσματος στο έμβρυο είναι μικρότερος απ’ ό,τι στη μητέρα, με αποτέλεσμα η ολική συγκέντρωση στο πλάσμα να είναι μικρότερη στο έμβρυο απ’ ό,τι στη μητέρα.

Η ροπιβακαΐνη εμφανίζει έντονο μεταβολισμό, βασικά με αρωματική υδροξυλίωση. Συνολικά το 86% της δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, από την οποία μόνο το 1% περίπου απεκκρίνεται αμετάβλητο. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 3-υδρόξυ ροπιβακαΐνη, περίπου 37% του οποίου απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως συζευγμένος. Η απέκκριση στα ούρα της 4-υδρόξυ-ροπιβακαΐνης, του Ν-αποαλκυλιωμένου μεταβολίτη και του 4-υδροξυ-αποαλκυλιωμένου υπολογίζεται σε 1-3%. Το άθροισμα της συζευγμένης και μη συζευγμένης 3-υδρόξυ ροπιβακαΐνης δίνει μόνο ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στο πλάσμα

Μία παρόμοια εικόνα μεταβολιτών έχει βρεθεί σε παιδιά άνω του ενός έτους.

Δεν υπάρχει απόδειξη για in *vivo* ρακεμοποίηση της ροπιβακαΐνης.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι κλασικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας σε εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις, τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή, ενδεχόμενης μεταλαξιογόνου δράσης και τοπικής τοξικότητας, δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους, εκτός από τους αναμενόμενους από την φαρμακοδυναμική δράση των υψηλών δόσεων του φαρμάκου (π.χ. συμπτώματα στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων σπασμών και καρδιοτοξικότητα).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ 0,36% (για ρύθμιση pH)

Υδροξείδιο του νατρίου 0,4% (για ρύθμιση pH)

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

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

**6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

Διάρκεια ζωής μετά από το πρώτο άνοιγμα:

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το άνοιγμα, βλ. παράγραφο 6.3

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φύσιγγες πολυαιθυλενίου (LDPE) των 10 ml και 20 ml σε συσκευασίες των 20.

Οι φύσιγγες LDPE είναι ειδικά σχεδιασμένες για να εφαρμόζουν σε σύριγγες Luer lock και Luer fit.

Οι συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά είναι: φύσιγγες των 10 ml και 20 ml σε

συσκευασίες των 20.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

B.Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Germany

Ταχ. Διεύθυνση:

34209 Melsungen,Germany

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

26257/08-04-2011

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8-4-2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

10/2013