

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ENTONOX 50%/50% ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Υποξείδιο του αζώτου (N ₂ O, ιατρικό «αέριο του γέλιου») και Οξυγόνο (O ₂ , φαρμακευτικό οξυγόνο) σε πίεση 170 bar (15°C)	50 % v/v 50 % v/v
---	----------------------

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ιατρικό αέριο, πεπιεσμένο
Άχρωμο, άοσμο αέριο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ENTONOX ενδείκνυται για τη θεραπεία καταστάσεων βραχυχρόνιου πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης όταν είναι επιθυμητή η ταχεία έναρξη και υποχώρηση της αναλγησίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς όλων των ηλικιών εκτός από παιδιά μικρότερα τους ενός μηνός.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ENTONOX πρέπει να χορηγείται μόνο από ειδικευμένο προσωπικό με πρόσβαση σε κατάλληλο εξοπλισμό ανάνηψης.

Θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις όταν χρησιμοποιείται υποξείδιο του αζώτου. Το υποξείδιο του αζώτου θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Δοσολογία

Η χορήγηση του ENTONOX πρέπει να αρχίζει λίγο πριν απαιτηθεί η επιθυμητή αναλγητική δράση. Η αναλγητική δράση παρατηρείται μετά από 4-5 αναπνοές και φτάνει στο μέγιστο επίπεδο εντός 2-3 λεπτών. Η χορήγηση του ENTONOX πρέπει να συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της επώδυνης διαδικασίας, ή για όσο χρονικό διάστημα είναι επιθυμητή η αναλγητική δράση. Μετά τη διακοπή της χορήγησης/εισπνοής, η δράση υποχωρεί σύντομα εντός ολίγων λεπτών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαφορές στη σύσταση της δοσολογίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το ENTONOX χορηγείται δια εισπνοής σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή μέσω μάσκας προσώπου. Η χορήγηση του ENTONOX ελέγχεται από την αναπνοή του ασθενή. Με τη σταθερή συγκράτηση της μάσκας γύρω από το στόμα και τη μύτη και την αναπνοή μέσω της μάσκας, μία βαλβίδα καλούμενη «αεροπνεύμονας» (μία βαλβίδα που λειτουργεί κατ'επίκληση) ανοίγει και το ENTONOX εξέρχεται από τη συσκευή και χορηγείται στον ασθενή μέσω των αεραγωγών. Η πρόσληψη γίνεται από τους πνεύμονες.

Στην οδοντιατρική, συνιστάται η χρήση διπλής μάσκας, εναλλακτικά, χρησιμοποιείται ρινική μάσκα ή ρινοστοματική μάσκα με σύστημα επαρκούς καθαρισμού/εξαερισμού.

Δεν συνιστάται η χορήγηση μέσω ενδοτραχειακών σωλήνων. Εάν το ENTONOX πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που αναπνέουν μέσω ενδοτραχειακού σωλήνα, η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται μόνο από προσωπικό ειδικά εκπαιδευμένο στην παροχή αναισθησίας.

Ανάλογα με την εξατομικευμένη αντίδραση ανακούφισης του πόνου για κάθε ασθενή, ενδέχεται να απαιτηθούν επιπρόσθετοι αναλγητικοί παράγοντες.

Το ENTONOX πρέπει να χορηγείται μόνο από προσωπικό με επαρκή γνώση της χρήσης του. Η χορήγηση του ENTONOX πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη και την καθοδήγηση από προσωπικό που είναι εξοικειωμένο με τον εξοπλισμό και τις δράσεις του. Το ENTONOX πρέπει να χορηγείται μόνο όταν υπάρχει άμεσα διαθέσιμη η δυνατότητα συμπλήρωσης οξυγόνου και ο εξοπλισμός ανάνηψης.

Ιδανικά, ο ασθενής θα πρέπει να κρατά τη μάσκα μέσω της οποίας χορηγείται το ENTONOX. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να κρατά τη μάσκα στο πρόσωπό του και να αναπνέει κανονικά. Αυτό αποτελεί ένα επιπρόσθετο μέτρο ασφαλείας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπερδοσολογίας. Εάν για οποιονδήποτε λόγο ο ασθενής λάβει μεγαλύτερη ποσότητα ENTONOX από την απαιτούμενη και επηρεαστεί η κατάσταση εγρήγορσής του, η μάσκα θα πέσει από τον ασθενή και η χορήγηση θα σταματήσει. Με την εισπνοή ατμοσφαιρικού αέρα, η επίδραση του ENTONOX θα εξασθενήσει ταχέως και ο ασθενής θα ανακτήσει τις αισθήσεις του.

Το ENTONOX πρέπει κατά προτίμηση να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι σε θέση να κατανοήσουν και να ακολουθήσουν τις οδηγίες σχετικά με το πώς πρέπει να χρησιμοποιούνται ο εξοπλισμός και η μάσκα.

Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου σημαντικής καταστολής και απώλειας αισθήσεων του ασθενούς, αυτή η μορφή χορήγησης θα πρέπει, ωστόσο, να λαμβάνει χώρα μόνο υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Η συνεχής ροή αερίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο παρουσία ειδικευμένου προσωπικού και με διαθέσιμο εξοπλισμό για την αντιμετώπιση των επιπτώσεων της έντονης καταστολής/μειωμένου επιπέδου συνείδησης. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο πιθανός κίνδυνος αναστολής των προστατευτικών αντανακλαστικών του αεραγωγού και να υπάρχει ετοιμότητα για την προστασία του αεραγωγού και την υποβοήθηση του αερισμού όταν χρησιμοποιείται σταθερή ροή.

Όταν η χορήγηση σταματήσει πρέπει να επιτρέπεται στον ασθενή να επανέλθει στη φυσιολογική κατάσταση υπό ήρεμες και ελεγχόμενες συνθήκες για περίπου 5 λεπτά ή έως ότου το επίπεδο εγρήγορσης/ συνείδησης του ασθενούς αποκατασταθεί σε ικανοποιητικό βαθμό.

Το ENTONOX μπορεί να χορηγηθεί για έως και 6 ώρες χωρίς αιματολογική παρακολούθηση σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4.).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά που δεν είναι σε θέση να κατανοήσουν και να ακολουθήσουν τις οδηγίες, το ENTONOX μπορεί να χορηγηθεί υπό την επίβλεψη ειδικευμένου ιατρικού προσωπικού που μπορεί να τα βοηθήσει να κρατήσουν τη μάσκα στη θέση της και να παρακολουθεί ενεργά τη χορήγηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ENTONOX μπορεί να χορηγείται με σταθερή ροή αερίου.

4.3 Αντενδείξεις

Όταν το ENTONOX εισπνέεται, ενδέχεται να παρουσιαστεί διαστολή των φυσαλίδων αερίου (εμβολή από αέριο) και διόγκωση των κοιλιοτήτων που περιέχουν αέριο εξαιτίας της αυξημένης ικανότητας διάχυσης του υποξειδίου του αζώτου. Συνεπώς, το ENTONOX αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα πνευμοθώρακα, πνευμοπερικαρδίου, σοβαρού εμφυσήματος, εμβολής από αέριο ή εγκεφαλικής κάκωσης.
- Μετά από βαθειά κατάδυση στη θάλασσα με κίνδυνο νόσου εξ' αποσυμπίεσης (φυσαλίδες αζώτου).
- Μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη με καρδιοπνευμονική μηχανή ή στεφανιαία παράκαμψη

- χωρίς καρδιοπνευμονική μηχανή.
- Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε ενδοφθάλμια ένεση αερίου (π.χ. SF₆, C₃F₈) έως ότου το εν λόγω αέριο απορροφηθεί πλήρως, επειδή ο όγκος του αερίου μπορεί να αυξήσει την πίεση/όγκο και συνεπώς να οδηγήσει σε τύφλωση.
 - Σε ασθενείς με σοβαρή διάταση της γαστρεντερικής οδού.

Το ENTONOX επίσης αντενδείκνυται:

- Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή δυσλειτουργία (π.χ. μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση) προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος περαιτέρω επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας.
- Σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιμένοντα σημεία σύγχυσης, αλλαγές στη γνωσιακή λειτουργία ή άλλα σημεία που θα μπορούσαν να συνδέονται με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, καθώς το υποξείδιο του αζώτου ενδέχεται να αυξήσει περαιτέρω την ενδοκρανιακή πίεση.
- Σε ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή μειωμένη ικανότητα συνεργασιμότητας και τήρησης των οδηγιών εξαιτίας του κινδύνου η περαιτέρω καταστολή από το υποξείδιο του αζώτου να επηρεάσει τα φυσιολογικά προστατευτικά αντανακλαστικά.
- Σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος ή γενετική διαταραχή αυτού του συστήματος.
- Σε ασθενείς με τραυματισμό στο πρόσωπο όπου η χρήση μάσκας προσώπου μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες ή κινδύνους.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν χρησιμοποιείται σταθερή ροή του μείγματος αερίων, θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος έντονης καταστολής, απώλειας των αισθήσεων και επιπτώσεων στα προστατευτικά αντανακλαστικά, π.χ. παλινδρόμηση και αναρρόφηση.

Το υποξείδιο του αζώτου ενδέχεται να διαχυθεί στις κοιλότητες που περιέχουν αέρα. Το ENTONOX μπορεί, επομένως να προκαλέσει αύξηση της πίεσης του μέσου ωτός καθώς και πίεση σε άλλες περιοχές που περιέχουν αέρα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, π.χ. παράγωγα μορφίνης και/ή βενζοδιαζεπίνες, η ταυτόχρονη χορήγηση του ENTONOX μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη καταστολή και συνεπώς να έχει επιπτώσεις στην αναπνοή, στην κυκλοφορία και στα προστατευτικά αντανακλαστικά. Εάν το ENTONOX πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, αυτό θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού. (Βλ. 4.5)

Το ENTONOX θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη ευαισθησία/λειτουργία των χημειούποδοχέων (π.χ. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ-COPD) λόγω της σχετικά υψηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο (50 % κατ'όγκο). Σε αυτούς τους ασθενείς, η εισπνοή υψηλών δόσεων οξυγόνου μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή και αύξηση της PaCO₂.

Μετά τη διακοπή της χορήγησης του ENTONOX, το υποξείδιο του αζώτου διαχέεται ταχέως από το αίμα στις κυψελίδες.

Εξαιτίας της ταχείας διάχυσης έκπλυσης, ενδέχεται να παρουσιαστεί μείωση της κυψελιδικής συγκέντρωσης οξυγόνου, η υποξία διάχυσης. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου.

Μετά τη διακοπή της χορήγησης του ENTONOX, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να επανέρχεται στη φυσιολογική κατάσταση υπό κατάλληλη παρακολούθηση έως ότου υποχωρήσουν αυτοί οι δυνητικοί κίνδυνοι που απορρέουν από τη χρήση του ENTONOX και ο ασθενής ανακάμψει ικανοποιητικά. Η ανάκαμψη του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται από το προσωπικό υγείας.

Η επίδραση στη σύνθεση του DNA είναι μία πιθανή αιτία για την επίδραση του υποξειδίου του αζώτου στο σχηματισμό αίματος και στην πρόκληση βλαβών στο έμβρυο που παρατηρούνται σε μελέτες σε

ζώα.

Έκθεση στο χώρο εργασίας, ρύπανση του περιβάλλοντα ατμοσφαιρικού αέρα

Έχει αναφερθεί μειωμένη γονιμότητα στο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση στο υποξείδιο του αζώτου σε ανεπαρκώς αεριζόμενους χώρους. Δεν είναι προς το παρόν δυνατόν να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ αυτών των περιστατικών και της έκθεσης στο υποξείδιο του αζώτου.

Είναι σημαντικό το περιεχόμενο σε υποξείδιο του αζώτου στον αέρα περιβάλλοντος να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλό και αρκετά κάτω από την οριακή τιμή που έχει καθοριστεί σε εθνικό επίπεδο.

Οι χώροι όπου χρησιμοποιείται το ENTONOX θα πρέπει να έχουν επαρκή εξαερισμό και/ή να διαθέτουν εξοπλισμό απαγωγής αερίων προκειμένου η συγκέντρωση υποξειδίου του αζώτου στον αέρα του περιβάλλοντος να παραμένει κάτω από τις οριακές τιμές υγιεινής που έχουν καθοριστεί σε εθνικό επίπεδο. Σύμφωνα με την TWA (χρονικά σταθμισμένη μέση τιμή), τη μέση τιμή κατά τη διάρκεια μίας εργάσιμης ημέρας και την STEL (οριακή τιμή έκθεσης μικρής διάρκειας), τη μέση τιμή κατά τη διάρκεια μικρότερης περιόδου έκθεσης, θα πρέπει να τηρούνται πάντα οι εθνικά καθορισμένες τιμές.

Το ενδεχόμενο κατάχρησης του φαρμάκου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ή έκθεση σε υποξείδιο του αζώτου ενδέχεται να οδηγήσει σε εθισμό. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή σε επαγγελματίες υγείας που εκτίθενται σε υποξείδιο του αζώτου λόγω επαγγέλματος.

Το υποξείδιο του αζώτου προκαλεί αδρανοποίηση της βιταμίνης B₁₂, η οποία είναι συμπράγοντας της συνθάσης της μεθειονίνης. Κατά συνέπεια, μετά από παρατεταμένη χορήγηση υποξειδίου του αζώτου παρεμποδίζεται ο μεταβολισμός του φυλλικού οξέος και διαταράσσεται η σύνθεση του DNA. Η παρατεταμένη ή η συχνή χρήση υποξειδίου του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει μεγαλοβλαστικές μεταβολές στο μυελό των οστών, μυελονευροπάθεια και υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού. Το υποξείδιο του αζώτου πρέπει να χορηγείται υπό στενή κλινική επίβλεψη και αιματολογική παρακολούθηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού αιματολόγου.

Στην αιματολογική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνεται αξιολόγηση των μεγαλοβλαστικών μεταβολών των ερυθροκυττάρων και της υπερκατάτμησης των ουδετερόφιλων. Ενδέχεται να εμφανιστεί νευρολογική τοξικότητα χωρίς αναιμία ή μακροκυττάρωση, και με επίπεδα βιταμίνης B₁₂ εντός του φυσιολογικού εύρους. Σε ασθενείς με μη διαγνωσθείσα υποκλινική ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂, νευρολογική τοξικότητα εμφανίστηκε μετά από εφάπαξ έκθεση σε υποξείδιο του αζώτου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας

Το υποξείδιο του αζώτου δύναται να επηρεάσει το μεταβολισμό της βιταμίνης B₁₂ και του φυλλικού οξέος. Επομένως, το ENTONOX πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, π.χ. σε ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση βιταμίνης B₁₂ και/ή φυλλικού οξέος ή με γενετική διαταραχή στο ενζυμικό σύστημα που εμπλέκεται στο μεταβολισμό αυτών των βιταμινών, καθώς επίσης και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης βιταμίνης B₁₂/φυλλικού οξέος.

Το μείγμα αερίων θα πρέπει να φυλάσσεται και να χρησιμοποιείται μόνο σε χώρους/αίθουσες όπου η θερμοκρασία υπερβαίνει τους -5°C. Σε χαμηλότερες θερμοκρασίες το μείγμα αερίων μπορεί να διαχωριστεί και να οδηγήσει σε χορήγηση υποξικού μείγματος αερίων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το ENTONOX μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά που είναι ικανά να ακολουθήσουν τις οδηγίες χρήσης του εξοπλισμού. Στη θεραπεία νεαρότερων παιδιών που δεν είναι ικανά να ακολουθήσουν τις οδηγίες, ενδέχεται να απαιτηθεί χρήση σταθερής ροής αερίου.

Η σταθερή ροή αερίου πρέπει να χορηγείται μόνο από προσωπικό υγείας που είναι εκπαιδευμένο στη χρήση του αερίου, με διαθέσιμο εξοπλισμό για την προστασία του αεραγωγού και για την παροχή υποβοηθούμενου αερισμού (βλ. επίσης 4.2).

Η συνεχής χορήγηση για διαστήματα μεγαλύτερα από 6 ώρες θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου για κλινικές επιπλοκές από τις ανασταλτικές δράσεις στη συνθάση

της μεθειονίνης. Η παρατεταμένη συνεχής χρήση ή η κατ' επανάληψη χρήση θα πρέπει να συνοδεύεται από αιματολογική παρακολούθηση για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των δυνητικών ανεπιθύμητων παρενεργειών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το υποξείδιο του αζώτου που περιέχεται στο ENTONOX αλληλεπιδρά με αθροιστικό τρόπο με τα εισπνεόμενα αναισθητικά και/ή άλλες δραστικές ουσίες με δράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. οπιοειδή, βενζοδιαζεπίνες και άλλους ψυχομιμητικούς παράγοντες). Εάν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση παραγόντων με κεντρική δράση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος για έντονη καταστολή και μείωση των προστατευτικών αντανακλαστικών (Βλ. 4.4).

Το ENTONOX ενισχύει την ανασταλτική δράση της μεθοτρεξάτης στο μεταβολισμό της συνθάσης της μεθειονίνης και του φυλλικού οξέος.

Η πνευμονική τοξικότητα που σχετίζεται με δραστικές ουσίες όπως μπλεομυκίνη, αμιωδαρόνη, φουραδαντίνη και παρόμοια αντιβιοτικά ενδέχεται να επιδεινωθεί με την εισπνοή αυξημένων συγκεντρώσεων οξυγόνου.

Άλλες αλληλεπιδράσεις:

Το υποξείδιο του αζώτου που περιέχεται στο ENTONOX προκαλεί αδρανοποίηση της Βιταμίνης Β₁₂ (ενός συμπαραγόντα της σύνθεσης της μεθειονίνης), η οποία παρεμποδίζει το μεταβολισμό του φυλλικού οξέος. Έτσι, η σύνθεση του DNA διαταράσσεται μετά από παρατεταμένη χορήγηση υποξειδίου του αζώτου. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να οδηγήσουν σε μεγαλοβλαστικές αλλαγές στο μυελό των οστών και πιθανόν σε πολυνευροπάθεια και/ή υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού (βλ. 4.8). Συνεπώς η χορήγηση του ENTONOX θα πρέπει να είναι περιορισμένου χρόνου (βλ. επίσης 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν σε εφάπαξ χορήγηση υποξειδίου του αζώτου κατά τη διάρκεια του 1ου τριμήνου (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1000) καταδεικνύουν την μη ύπαρξη δυσπλασικής τοξικότητας. Επιπλέον, καμία τοξικότητα στο έμβryo ή στο νεογνό δεν έχει ειδικώς συσχετιστεί με την έκθεση σε υποξείδιο του αζώτου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επομένως, το υποξείδιο του αζώτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, το υποξείδιο του αζώτου μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο νεογνό. Όταν το υποξείδιο του αζώτου χρησιμοποιείται κοντά στον τοκετό, τα νεογνίδια θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστική καταστολή καθώς και για άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Δεν έχει παρατηρηθεί κίνδυνος ανεπιθύμητων επιδράσεων στο έμβryo για γυναίκες που εκτίθενται σε χρόνια εισπνοή υποξειδίου του αζώτου στο χώρο εργασίας τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρουσία κατάλληλου συστήματος απαγωγής αερίων ή εξαερισμού. Ελλείψει κατάλληλου συστήματος απαγωγής αερίων ή εξαερισμού, έχει αναφερθεί αύξηση αυτόματων αποβολών και δυσπλασιών. Αυτά τα ευρήματα είναι αμφισβητήσιμα λόγω των μεθοδολογικών σφαλμάτων και των συνθηκών έκθεσης και δεν παρατηρήθηκε κίνδυνος σε μετέπειτα μελέτες όταν είχε εφαρμοστεί ένα κατάλληλο σύστημα απαγωγής αερίων ή εξαερισμού (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την αναγκαιότητα ύπαρξης ικανοποιητικού συστήματος απαγωγής αερίων ή εξαερισμού).

Θηλασμός

Παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του υποξειδίου του αζώτου στο ανθρώπινο γάλα, λόγω της ταχείας αποβολής του από την κυκλοφορία μέσω της πνευμονικής ανταλλαγής και της χαμηλής διαλυτότητας στο αίμα και στους ιστούς, δεν καθίσταται πιθανή η σημαντική από στόματος πρόσληψη για το βρέφος με το γάλα. Η διακοπή του θηλασμού δεν είναι απαραίτητη μετά από βραχυχρόνια χρήση. Συνεπώς, το υποξείδιο του αζώτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την περίοδο του θηλασμού, αλλά δεν πρέπει να χορηγείται την ώρα του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστή η πιθανή επίδραση των κλινικών δόσεων του ENTONOX στη γονιμότητα των ασθενών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).
Ο πιθανός κίνδυνος που σχετίζεται με χρόνια έκθεση στο χώρο εργασίας δεν μπορεί να αποκλειστεί. (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το υποξείδιο του αζώτου που περιέχεται στο ENTONOX έχει επιδράσεις στη γνωσιακή και ψυχοκινητική λειτουργία.

Αποβάλλεται ταχέως από τον οργανισμό μετά από σύντομη εισπνοή ως μοναδικός παράγοντας και οι ανεπιθύμητες ψυχομετρικές επιδράσεις εμφανίζονται σπανίως 20 λεπτά μετά τη διακοπή της χορήγησης ενώ η επίδρασή του στις γνωσιακές ικανότητες μπορεί να παραμένει για αρκετές ώρες.

Όταν χρησιμοποιείται ως μοναδικός αναλγητικός/κατασταλτικός παράγοντας, η οδήγηση και η χρήση πολύπλοκων μηχανημάτων δεν συνιστώνται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη διακοπή της χορήγησης του ENTONOX και έως ότου ο ασθενής επανέλθει στην αρχική νοητική του κατάσταση σύμφωνα με την κρίση του επιβλέποντα επαγγελματία υγείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται προέρχονται από επιστημονική ιατρική βιβλιογραφία του δημόσιου τομέα και παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία.

Έχουν αναφερθεί μεγαλοβλαστική αναιμία και λευκοπενία μετά από παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση στο ENTONOX. Έχουν αναφερθεί νευρολογικές επιδράσεις όπως πολυνευροπάθεια και μυελοπάθεια σε εξαιρετικά υψηλή και συχνή έκθεση. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης ή επιβεβαιωμένης ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ ή όπου εμφανίζονται συμπτώματα συμβατά με επηρεασμένη σύνθεσή της μεθειονίνης, πρέπει να χορηγείται θεραπεία υποκατάστασης βιταμίνης B ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για ανεπιθύμητα σημεία/συμπτώματα που σχετίζονται με την αναστολή της σύνθεσης της μεθειονίνης όπως είναι η λευκοπενία, η μεγαλοβλαστική αναιμία, η μυελοπάθεια και η πολυνευροπάθεια.

Για ασθενείς που εμφανίζουν σημεία έλλειψης βιταμίνης B₁₂/φυλλικού οξέος θα πρέπει να εξετάζονται άλλες αναλγητικές θεραπείες.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία οργάνου συστήματος	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)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	-	-	-	-	-	Μεγαλοβλαστική αναιμία, λευκοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές	-	Ευφορία	-	-	-	Ψύχωση, σύγχυση, άγχος, εθισμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	-	Ζάλη Σκοτοδίνη	Σοβαρή κόπωση	-	Παραπάρεση	Κεφαλαλγία, Μυελονευροπάθεια, Νευροπάθεια, Υποξεία εκφύλιση του νωτιαίου μυελού, Γενικευμένες

						επιληπτικές κρίσεις
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	-	-	Αίσθημα πίεσης στο μέσο αυτί	-	-	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού	-	Ναυτία, έμετος	Τυμπανισμός, αυξημένος όγκος αερίων στο έντερο	-	-	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	-	-	-	-	-	Αναπνευστική καταστολή

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν γνωστές επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σχέση με τους ενήλικες.

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Επειδή για τη χορήγηση του μείγματος αερίων απαιτείται η συμμετοχή του ασθενή, ο κίνδυνος υπερδοσολογίας είναι πολύ μικρός.

Εάν κατά τη χρήση του ENTONOX ο ασθενής παρουσιάσει σημεία μειωμένης εγρήγορσης, δεν ανταποκρίνεται, ή δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε εντολές, ή με κάποιον άλλο τρόπο παρουσιάζει σημεία έντονης καταστολής, η χορήγηση πρέπει να σταματήσει αμέσως. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει άλλο ENTONOX έως ότου ανακτήσει πλήρως τις αισθήσεις του.

Εάν ο ασθενής παρουσιάσει κυάνωση κατά τη διάρκεια της χρήσης του ENTONOX, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως και πρέπει να παρασχεθεί καθαρό οξυγόνο, με υποβοηθούμενο αερισμό που ενδεχομένως να απαιτηθεί.

Αναστρέψιμη νευρολογική τοξικότητα και μεγαλοβλαστική αλλαγή του μυελού των οστών έχουν επίσης παρατηρηθεί κατόπιν εξαιρετικά παρατεταμένης εισπνοής.

Εάν ο εξοπλισμός εκτεθεί σε ψύχος, κάτω των -5°C, μπορεί να προκύψει υπερδοσολογία υποξειδίου του αζώτου και/ή υποξικό μείγμα αερίων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διαχωρισμό του μείγματος αερίων και συνεπώς υπερβολικά υψηλή συγκέντρωση υποξειδίου του αζώτου μπορεί να παρασχεθεί από τον εξοπλισμό με κίνδυνο παροχής υποξικού μείγματος αερίων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα γενικά αναισθητικά, κωδικός ATC: N01AX63

Το υποξείδιο του αζώτου σε συγκεντρώσεις 50% έχει αναλγητικές δράσεις, αυξάνει την ουδό του πόνου για διάφορα ερεθίσματα πόνου. Η ένταση της αναλγητικής δράσης εξαρτάται κυρίως από την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς. Σε αυτή τη συγκέντρωση (50%), το υποξείδιο του αζώτου έχει περιορισμένη αναισθητική δράση. Σε αυτές τις συγκεντρώσεις το υποξείδιο του αζώτου παρέχει κατασταλτική και ηρεμιστική δράση αλλά ο ασθενής διατηρεί τις αισθήσεις του, ανακτά εύκολα την

εγρήγορση αλλά έχει κάποιου βαθμού αποστασιοποίηση από το περιβάλλον.

Η συγκέντρωση του οξυγόνου 50% (περισσότερο από τη διπλάσια συγκέντρωση στον ατμοσφαιρικό αέρα) εγγυάται την καλή οξυγόνωση και το βέλτιστο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τόσο η πρόσληψη όσο και η αποβολή του υποξειδίου του αζώτου συμβαίνουν αποκλειστικά μέσω των πνευμόνων. Εξαιτίας της χαμηλής διαλυτότητας του υποξειδίου του αζώτου στο αίμα και σε άλλους ιστούς, ο κορεσμός τόσο στο αίμα όσο και στο όργανο-στόχο (ΚΝΣ) (Κεντρικό νευρικό σύστημα) επιτυγχάνεται ταχέως. Αυτές οι φυσικοχημικές ιδιότητες εξηγούν την ταχεία έναρξη της αναλγητικής δράσης καθώς και το γεγονός ότι οι επιδράσεις του υποξειδίου του αζώτου υποχωρούν ταχέως μετά από τη διακοπή της χορήγησης. Το αέριο αποβάλλεται αποκλειστικά μέσω της αναπνοής. Το υποξείδιο του αζώτου δεν μεταβολίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η ταχεία διάχυση του υποξειδίου του αζώτου τόσο από το αέριο όσο και από το αίμα εξηγεί ορισμένες αντενδείξεις και ειδικές προφυλάξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χρήση του υποξειδίου του αζώτου/ENTONOX.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Υποξείδιο του αζώτου

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Έχειδειχθεί ότι παρατεταμένη συνεχής έκθεση σε 15 έως 50% υποξειδίου του αζώτου προκαλεί νευροπάθεια σε φρουτοφάγα χειρόπτερα, χοίρους και πιθήκους.

Έχουν παρατηρηθεί τερατογόνες δράσεις του υποξειδίου του αζώτου σε αρουραίους μετά από χρόνια έκθεση σε επίπεδα υψηλότερα από 500 ppm.

Κυοφορούντες θηλυκοί αρουραίοι που εκτέθηκαν σε 50 έως 75% υποξειδίου του αζώτου για 24 ώρες σε κάθε μία από τις ημέρες 6 έως 12 της κύησης παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αποβολών και δυσπλασιών των πλευρών και των σπονδύλων στα έμβρυα.

Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα όργανα αναπαραγωγής. Η χρόνια έκθεση σε ίχνη συγκεντρώσεων υποξειδίου του αζώτου ($\leq 1\%$) επηρέασε δυσμενώς τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (μικρή δοσοεξαρτώμενη τάση για χαμηλή αύξηση των εμβρυϊκών απορροφήσεων και μείωση των γεννήσεων ζώντων).

Δεν έχει περιγραφεί καμία επίδραση στον κόνικλο και στον ποντικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παραπάνω παρατηρήθηκαν σε υψηλές συνεχείς δόσεις οι οποίες δεν είναι αντιπροσωπευτικές για τη βραχυχρόνια κλινική χρήση του υποξειδίου του αζώτου στον άνθρωπο.

Οξυγόνο

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο. Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που ήταν αρκετά πάνω από το 50% οξυγόνου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Προφυλάξεις φύλαξης που σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των -5°C.

Εάν υπάρξει υποψία ότι το ENTONOX έχει αποθηκευτεί σε συνθήκες υπερβολικού ψύχους, οι κύλινδροι θα πρέπει να φυλάσσονται τοποθετημένοι σε οριζόντια θέση σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των +10°C για τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χρήση.

Προφυλάξεις φύλαξης που σχετίζονται με κυλίνδρους αερίου και αέρια υπό πίεση

Η επαφή με εύφλεκτα υλικά μπορεί να προκαλέσει πυρκαγιά.

Οι ατμοί ενδέχεται να προκαλέσουν υπνηλία και ζάλη.

Φυλάσσετε τον κύλινδρο μακριά από εύφλεκτα υλικά.

Να χρησιμοποιείται μόνο σε χώρους με καλό εξαερισμό.

Δεν επιτρέπεται το κάπνισμα. Δεν πρέπει να εκτίθεται σε έντονη θερμότητα.

Εάν υπάρξει κίνδυνος πυρκαγιάς - μετακινηθείτε σε ασφαλές μέρος.

Διατηρήστε τον κύλινδρο καθαρό, στεγνό και απαλλαγμένο από έλαια και λιπαρές ουσίες.

Φυλάσσετε τον κύλινδρο σε κλειδωμένους αποθηκευτικούς χώρους ειδικούς για τα ιατρικά αέρια.

Βεβαιωθείτε ότι ο κύλινδρος δεν έχει ανατραπεί ή πέσει.

Η μεταφορά και η αποθήκευση πρέπει να γίνονται με τις βαλβίδες κλειστές.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ο λαιμός του κυλίνδρου αερίου είναι επισημασμένος με λευκό και μπλε χρώμα (οξυγόνο/υποξείδιο του αζώτου). Το σώμα του κυλίνδρου αερίου είναι λευκό (φαρμακευτικό αέριο).

Κύλινδρος αερίου από αλουμίνιο, πίεση πλήρωσης 170 bar:

Κύλινδρος αερίου από αλουμίνιο χωρητικότητας 2 λίτρων με βαλβίδα κλεισίματος με ενσωματωμένο ρυθμιστή πίεσης, επιλογέα ροής και πίεση πλήρωσης 170 bar

Κύλινδρος αερίου από αλουμίνιο χωρητικότητας 2 λίτρων με βαλβίδα κλεισίματος με ενσωματωμένο ρυθμιστή πίεσης και πίεση πλήρωσης 170 bar

Κύλινδρος αερίου από αλουμίνιο χωρητικότητας 5 λίτρων με βαλβίδα κλεισίματος με ενσωματωμένο ρυθμιστή πίεσης, επιλογέα ροής και πίεση πλήρωσης 170 bar

Κύλινδρος αερίου από αλουμίνιο χωρητικότητας 5 λίτρων με βαλβίδα κλεισίματος με ενσωματωμένο ρυθμιστή πίεσης και πίεση πλήρωσης 170 bar

Κύλινδρος αερίου από αλουμίνιο χωρητικότητας 10 λίτρων με βαλβίδα κλεισίματος με ενσωματωμένο ρυθμιστή πίεσης, επιλογέα ροής και πίεση πλήρωσης 170 bar

Κύλινδρος αερίου από αλουμίνιο χωρητικότητας 10 λίτρων με βαλβίδα κλεισίματος με ενσωματωμένο ρυθμιστή πίεσης και πίεση πλήρωσης 170 bar

Οι κύλινδροι των οποίων η πλήρωση γίνεται στα 170 bar παρέχουν περίπου X λίτρα αερίου σε ατμοσφαιρική πίεση και 15°C σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Μέγεθος κυλίνδρου σε λίτρα	2 (170 bar)	5 (170 bar)	10 (170 bar)
Λίτρα αερίου	560	1400	2800

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης και χειρισμός

Γενικά

Τα φαρμακευτικά αέρια πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για φαρμακευτικούς σκοπούς.

Οι διαφορετικοί τύποι αερίων πρέπει να φυλάσσονται ξεχωριστά ο ένας από τον άλλο. Οι γεμάτοι και οι άδειοι κύλινδροι αερίων πρέπει να αποθηκεύονται ξεχωριστά.

Ποτέ να μην χρησιμοποιείτε έλαια ή λιπαρές ουσίες, ακόμη και εάν η βαλβίδα του κυλίνδρου είναι σφικτά κλεισμένη ή εάν είναι δύσκολο να συνδεθεί ο ρυθμιστής. Ο χειρισμός των βαλβίδων και του συνοδού εξοπλισμού πρέπει να γίνεται με καθαρά χέρια, απαλλαγμένα από λιπαρές ουσίες (κρέμα χεριών κλπ).

Κλείστε καλά τον εξοπλισμό σε περίπτωση φωτιάς, ή όταν δεν χρησιμοποιείται. Εάν υπάρξει κίνδυνος πυρκαγιάς, μετακινηθείτε σε ασφαλές μέρος. Χρησιμοποιήστε μόνο πρότυπο εξοπλισμό που προορίζεται για το μείγμα αερίων 50% N₂O / 50% O₂.

Ελέγξτε ότι οι κύλινδροι είναι σφραγισμένοι πριν τους χρησιμοποιήσετε.

Προετοιμασία πριν από τη χρήση

Αφαιρέστε τη σφράγιση ασφαλείας από τη βαλβίδα και το προστατευτικό καπάκι πριν από τη χρήση.

Ελέγξτε ότι ο ταχυσύνδεσμος είναι καθαρός και ότι οι συνδέσεις είναι σε καλή κατάσταση.

Ανοίξτε τη βαλβίδα του κυλίνδρου αργά – τουλάχιστον μισή περιστροφή.

Σε περίπτωση διαρροής, κλείστε τη βαλβίδα. Εάν η διαρροή του κυλίνδρου συνεχίζει, αδειάστε τον κύλινδρο σε ανοικτό χώρο. Επισημάνετε τους ελαττωματικούς κυλίνδρους, τοποθετήστε τους στο χώρο που προορίζεται για ελαττωματικά προϊόντα και επιστρέψτε τους στον προμηθευτή.

Οι κύλινδροι με βαλβίδα LIV διαθέτουν εσωτερικό ρυθμιστή πίεσης στη βαλβίδα. Συνεπώς, δεν απαιτείται ξεχωριστός ρυθμιστής πίεσης. Η βαλβίδα LIV έχει έναν ταχυσύνδεσμο για σύνδεση «κατ'επίκληση» με μάσκες, αλλά επίσης έχει και μια ξεχωριστή έξοδο για σταθερή ροή αερίου, όπου η ροή μπορεί να ρυθμιστεί από 0-15 λίτρα/λεπτό.

Χρήση του κυλίνδρου αερίου

Μεγαλύτεροι κύλινδροι αερίου πρέπει να μεταφέρονται με τον κατάλληλο τύπο τροχήλατης βάσης μεταφοράς. Να προσέχετε ιδιαίτερα ότι οι συνδεδεμένες συσκευές δεν έχουν χαλαρώσει κατά λάθος.

Το κάπνισμα και η έκθεση σε ανοικτές φλόγες απαγορεύονται αυστηρά στις αίθουσες όπου λαμβάνει χώρα θεραπεία με ENTONOX.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης ο κύλινδρος πρέπει να είναι σταθεροποιημένος σε κατάλληλο στήριγμα.

Το ενδεχόμενο αντικατάστασης του κυλίνδρου θα πρέπει να εξετάζεται όταν η πίεση στη φιάλη έχει πέσει σε ένα σημείο όπου ο δείκτης στη βαλβίδα βρίσκεται εντός της κίτρινης περιοχής.

Όταν μία μικρή ποσότητα αερίου έχει παραμείνει στον κύλινδρο αερίου, η βαλβίδα του κυλίνδρου πρέπει να κλείνει. Είναι σημαντικό να παραμένει μία μικρή πίεση στον κύλινδρο ώστε να αποφεύγεται η είσοδος προσμίξεων.

Μετά τη χρήση η βαλβίδα του κυλίνδρου πρέπει να κλείνεται σφικτά με το χέρι. Αποσυμπέστε το ρυθμιστή ή τη σύνδεση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AGA AB
SE-181 81 Lidingö
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

59465/29-8-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιουλίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Αυγούστου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ