

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imeros 3% w/v Ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 30 mg υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης.

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο, άοσμο διάλυμα.

pH: 4,5 – 6,8, Ωσμωτικότητα: 270-320 mOsmol/kg (κατά προσέγγιση)

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imeros 3% w/v Ενέσιμο διάλυμα είναι ένα τοπικό αναισθητικό που ενδείκνυται για την τοπική και περιοχική αναισθησία στην οδοντική 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 φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ή υπό την επίβλεψη οδοντιάτρων, στοματολόγων ή άλλων κλινικών γιατρών επαρκώς εκπαιδευμένων και εξοικειωμένων με τη διάγνωση και τη θεραπεία της συστηματικής τοξικότητας. Η διαθεσιμότητα του 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, ενδέχεται να απαιτηθούν ένα ή περισσότερα φυσιγγία χωρίς να υπερβαίνεται η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Για τους ενήλικες, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 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, για τη μέγιστη ποσότητα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το σωματικό βάρος του ασθενή. Καθώς κάθε ασθενής έχει διαφορετικό σωματικό βάρος, η μέγιστη επιτρεπόμενη ποσότητα μεπιβακαΐνης που μπορεί να γίνει ανεκτή διαφέρει για κάθε ασθενή. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις σε ατομικό επίπεδο ασθενούς όσον αφορά στην έναρξη και διάρκεια δράσης.

Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις σε ενήλικες για τις συχνότερα

εφαρμοζόμενες τεχνικές αναισθησίας και το ισοδύναμο σε αριθμό φυσιγγίων:

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

* Στρογγυλοποιούνται στο πλησιέστερο μισό φυσίγγιο

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Imeros 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)
20	60	2	1,2
35	105	3,5	2,0
45	135	4,5	2,5

* Στρογγυλοποιούνται στο πλησιέστερο μισό φυσίγγιο

Ειδικοί πληθυσμοί

Εξαιτίας της έλλειψης των κλινικών δεδομένων, πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερες προφυλάξεις προκειμένου να χορηγείται η χαμηλότερη δόση που οδηγεί σε αποτελεσματική αναισθησία σε:

- ηλικιωμένα άτομα,
- ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Η μεπιβακαΐνη μεταβολίζεται από το ήπαρ και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα κατόπιν επαναλαμβανόμενης χρήσης. Σε περίπτωση που απαιτείται επαναλαμβανόμενη ένεση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται, ώστε να εντοπιστούν τυχόν σημεία σχετικής υπερδοσολογίας.

Συγχορήγηση ηρεμιστικών για τη μείωση του άγχους του ασθενούς:

Εάν χορηγηθούν ηρεμιστικά φάρμακα, η μέγιστη ασφαλής δόση μεπιβακαΐνης μπορεί να μειωθεί εξαιτίας της επιπλέον 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. Το

προϊόν πρέπει να επιθεωρείται πριν από τη χρήση για τυχόν παρουσία φυσαλίδων αέρα. Οι φυσαλίδες αέρα πρέπει να αφαιρούνται από το φυσίγγιο πριν από την ένεση.

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

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

Κίνδυνος που σχετίζεται με ακούσια ενδαγγειακή ένεση

Η ακούσια ενδαγγειακή ένεση (π.χ. ακούσια ενδοφλέβια ένεση στη συστηματική κυκλοφορία, ακούσια ενδοφλέβια ή ενδοαρτηριακή ένεση στην περιοχή της κεφαλής και του αυχένα) ενδέχεται να σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σπασμούς, ακολουθούμενους από καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή καρδιοαναπνευστική καταστολή και κώμα, που προοδευτικά εξελίσσεται σε αναπνευστική ανακοπή, εξαιτίας της αιφνίδιας αύξησης του επιπέδου μεπιβακαΐνης στην συστηματική κυκλοφορία.

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

Κίνδυνος σχετιζόμενος με ενδονευρική ένεση

Μια ακούσια ενδονευρική ένεση ενδέχεται να οδηγήσει σε ανάστροφη κίνηση του φαρμάκου κατά μήκος του νεύρου. Προκειμένου να αποφευχθούν οι ενδονευρικές ενέσεις και να αποτραπούν κακώσεις του νεύρου που συνδέονται με νευρικό αποκλεισμό, η βελόνα θα πρέπει πάντοτε να τραβιέται ελαφρά προς τα έξω εάν ο ασθενής αισθανθεί ηλεκτρική εκκένωση κατά τη διάρκεια της ένεσης ή εάν η ένεση είναι ιδιαίτερα επώδυνη. Εάν προκληθούν κακώσεις του νεύρου από τη βελόνα, η νευροτοξική δράση μπορεί να επιδεινωθεί από πιθανή χημική νευροτοξικότητα της μεπιβακαΐνης καθώς μπορεί να επηρεάσει την περινευρική αιμάτωση και να αποτρέψει την τοπική αποβολή της μεπιβακαΐνης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία 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 ρυθμίζονται επαρκώς από βηματοδότη
- Ανεπαρκώς ελεγχόμενος επιληπτικός ασθενής.

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 αποτελεσματικότητα υπό κατάλληλες συνθήκες:

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

Υπάρχει κίνδυνος τραυματισμού από δόξη (χειλή, παρειές, βλεννογόνο και γλώσσα), ιδιαίτερα στα παιδιά. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για να αποφύγει τη μάσηση τσίχλας ή φαγητού έως ότου αποκατασταθεί η φυσιολογική αίσθηση.

Η μεπιβακαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε:

Ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές:

- Περιφερική αγγειοπάθεια
- Αρρυθμίες, ιδιαίτερα κοιλιακής προέλευσης
- Διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Υπόταση.

Η μεπιβακαΐνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ανεπάρκεια καρδιακής λειτουργίας καθώς μπορεί να έχουν περιορισμένη δυνατότητα αντιστάθμισης της δράσης της ή να υπάρχει επιδείνωση των αλλαγών εξαιτίας της παράτασης της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Επιληπτικοί ασθενείς:

Όλα τα τοπικά αναισθητικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πολύ προσεκτικά εξαιτίας της δράσης τους όσον αφορά στην πρόκληση σπασμών. Για ανεπαρκώς ελεγχόμενους επιληπτικούς ασθενείς, βλ. παράγραφο 4.3.

Ασθενείς με ηπατοπάθεια:

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

Ασθενείς με νόσο των νεφρών:

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

Ασθενείς με πορφυρία

Το Imeros 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 στην επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας 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 αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά φάρμακα ή που υποφέρουν από διαταραχή πήκτικότητας, εξαιτίας του υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας. Ο υψηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας σχετίζεται περισσότερο με τη διαδικασία, παρά με το φάρμακο.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 οξέα επειγόντα περιστατικά που μπορεί να προκύψουν από τον αποκλεισμό που θα εφαρμοστεί. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η άμεση διαθεσιμότητα οξυγόνου, άλλων φαρμάκων ανάνηψης, εξοπλισμού καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης και του προσωπικού που είναι απαραίτητο για την ορθή διαχείριση τοξικών αντιδράσεων και των σχετικών με αυτές επειγόντων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.2). Η καθυστέρηση στην ορθή διαχείριση της σχετιζόμενης με τη δόση τοξικότητας, υποαερισμού για 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 κρίσης σπασμών και η επιθετική διαχείριση αεραγωγών για την αντιμετώπιση υποξαιμίας και οξέωσης μπορεί να αποτρέψει την καρδιακή ανακοπή.

Η συγχορήγηση των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να χρήζει διεξοδικής παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Imeros περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,032 mg νατρίου ανά ml. Αυτό είναι λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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 στο πλάσμα μετά από συγχορήγηση σιμετιδίνης. Η σιμετιδίνη μειώνει την κάθαρση της μεπιβακαΐνης.

Ηρεμιστικά (κατασταλικά 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 κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι οποίοι χρησιμοποιούμενοι συνδυαστικά μπορεί να έχουν αθροιστική δράση.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με αντιαρρυθμικά φάρμακα μπορεί να εμφανίσουν συσσώρευση ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χρήση της μεπιβακαΐνης εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ των δομών (όπως τα φάρμακα Τάξης I, όπως η 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 μετά από συγχορήγηση 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

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες και στη βιβλιογραφία δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εγκύων γυναικών στις οποίες να έγινε ένεση μεπιβακαΐνης 30 mg/ml. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Συνεπώς, σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της μεπιβακαΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι απαραίτητη.

Θηλασμός

Δεν έχουν συμπεριληφθεί θηλάζουσες μητέρες στις κλινικές μελέτες με Imeros. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη δεδομένων για τη μεπιβακαΐνη, ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, συνιστάται στις θηλάζουσες μητέρες να μη θηλάσουν εντός 10 ωρών μετά από αναισθησία με Imeros.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Imeros μπορεί να έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να προκύψει ζάλη (περιλαμβανομένου ίλιγγου, διαταραχής της όρασης και κόπωση) μετά από τη χορήγηση μεπιβακαΐνης (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να φεύγουν από το οδοντιατρείο πριν να ανακτήσουν τις ικανότητές τους (γενικά εντός 30 λεπτών) μετά από την οδοντιατρική διαδικασία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τη χορήγηση του Imeros είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται με άλλα τοπικά 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, ιδιοσυγκρασίας ή μειωμένης ανοχής 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 γνωστές»: «μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)»

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

Ψυχιατρικές διαταραχές	Μη γνωστές	Ευφορική συναισθηματική διάθεση Άγχος/Νευρικότητα ³
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
	Σπάνιες	Νευροπάθεια ⁴ : Νευραλγία (Νευροπαθητικός πόνος) Παραίσθησία (δηλ., αίσθημα καύσου, νυγμός, κνησμός, μυρμήγκιασμα, τοπικό αίσθημα θερμού ή ψυχρού, χωρίς εμφανή 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 συνείδησης Κώμα Σπασμοί (περιλαμβανομένης τονικοκλονικής κρίσης) Προσυγκοπή, συγκοπή, Συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός Διαταραχή λόγου ³ (π.χ., δυσarthρία, λογόρροια) Ανησυχία /διέγερση ³ Διαταραχή ισορροπίας(ανισορροπία) Υπνηλία
	Μη γνωστές	Νυσταγμός
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Αλλοιώσεις όρασης Όραση θαμπή Διαταραχή της προσαρμογής
	Μη γνωστές	Σύνδρομο Horner Βλεφαρόπτωση Ενόφθαλμος Διπλωπία (παράλυση οφθαλμοκινητικών μυών)Αμαύρωση (τύφλωση) Μυδρίαση Μύση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Σπάνιες	Ίλιγγος
	Μη γνωστές	Δυσφορία του ωτός Εμβοές

		Υπερακοΐα
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή Βραδυαρρυθμία Βραδυκαρδία Ταχυαρρυθμία (περιλαμβανομένων των κοιλιακών εκτάκτων συστολών και κοιλιακής μαρμαρυγής) ⁵ Στηθάγχη ⁶ Διαταραχές αγωγιμότητας (κολποκοιλιακός αποκλεισμός) Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών
	Μη γνωστές	Καταστολή μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες	Υπόταση (με πιθανή κυκλοφορική κατέρρευση)
	Πολύ σπάνιες	Υπέρταση
	Μη γνωστές	Αγγειοδιαστολή Τοπική/ Περιοχική υπεραϊμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Σπάνιες	Καταστολή αναπνευστικού Βραδύπνοια Άπνοια (αναπνευστική ανακοπή) Χασμουρητό Δύσπνοια ² Ταχύπνοια
	Μη γνωστές	Υποξία ⁷ (περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής) Υπερκαπνία ⁷ Δυσφωνία (Βράγχος φωνής ¹)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Σπάνιες	Ναυτία Έμετος Αποβολίδωση (εσχαροποίηση) / εξέλκωση ούλων/ στοματικού βλεννογόνου Οίδημα ⁸ της γλώσσας, του χείλους, των ούλων
	Μη γνωστές	Στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα Υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες	Εξάνθημα (έκθυση) Ερύθημα Κνησμός Οίδημα προσώπου Υπεριδρωσία (εφίδρωση ή αφίδρωση)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυϊκές δεσμιδώσεις Ρίγη (τρέμουλο)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σπάνιες	Τοπική διόγκωση Διόγκωση στη θέση ένεσης
	Μη γνωστές	Θωρακικό άλγος Κόπωση, εξασθένιση(αδυναμία) Αίσθηση θερμού Άλγος της θέσης ένεσης

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Μη γνωστές	Κάκωση νεύρου
---	------------	---------------

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

¹ λαρυγγοφαρυγγικό οίδημα μπορεί να εκδηλωθεί χαρακτηριστικά με βράγχος φωνής ή/και δυσφαγία,

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

³ αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διέγερση, άγχος / νευρική κατάσταση, τρόμος, διαταραχή λόγου μπορεί να είναι προειδοποιητικά σημεία πριν από την καταστολή του ΚΝΣ. Σε περίπτωση εμφάνισης αυτών των σημείων, θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να προβούν σε υπεραερισμό και να γίνεται έναρξη συστηματικής παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.9).

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

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

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

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

⁸ τυχαία δόση ή μείωση στα χείλη ή τη γλώσσα ενώ εμμένει η αναισθησία.

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, 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 αποβολή 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 μετά από την ένεση.

Η τοξική δράση είναι δόσοεξαρτώμενη, 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 σταδιακά 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 εμβοές των ωτών.

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 στο ΚΝΣ και για το λόγο αυτό, γενικώς προηγούνται από σημεία τοξικότητας στο ΚΝΣ, εκτός εάν ο ασθενής βρίσκεται υπό γενική αναισθησία ή σε βαριά καταστολή (π.χ., μέσω βενζοδιαζεπίνης ή βαρβιτουρικού). Η απώλεια συνείδησης και η έναρξη γενικευμένων σπασμών μπορεί να προηγηθεί από πρόδρομα συμπτώματα όπως δυσκαμψία στις αρθρώσεις και μυϊκή δυσκαμψία ή δεσμιδώσεις.

Οι σπασμοί 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 ενδέχεται να εμφανιστούν ανεπιθύμητες τοξικές ενέργειες, και οι σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν με δόση 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 στεφανιαίες αρτηρίες μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια του μυοκαρδίου, πιθανώς ακολουθούμενο από καρδιακή ανακοπή, πριν να επηρεαστεί το ΚΝΣ. Τα δεδομένα όσον αφορά στη δράση αυτή παραμένουν αμφιλεγόμενα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αντιμετώπιση

Εάν εμφανιστούν σημεία οξείας συστηματικής τοξικότητας, η ένεση του τοπικού αναισθητικού θα πρέπει να σταματά αμέσως. Τα συμπτώματα ΚΝΣ (σπασμοί, καταστολή του ΚΝΣ) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως θεραπευτικά με την κατάλληλη υποστήριξη αεραγωγών/αναπνευστική υποστήριξη και τη χορήγηση αντισπασμωδικών φαρμάκων.

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

Σε περίπτωση καρδιαγγειακής καταστολής (υπόταση, βραδυκαρδία), θα πρέπει να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια υγρά, αγγειοσυσπαστικούς ή/και ινотρόπους 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 ανάνηψης για μια επιτυχή έκβαση.

Η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπευτική αντιμετώπιση υπερδοσολογίας της μεπιβακαΐνης. Η αποβολή 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 μετάδοσης του δυναμικού ενεργείας. Καθώς η δράση της αναισθησίας αναπτύσσεται προοδευτικά στο νεύρο, το κατώφλιο

ηλεκτρικής διεγερσιμότητας σταδιακά αυξάνεται, ο ρυθμός ανόδου του δυναμικού ενεργείας φθίνει και η αγωγιμότητα ώσης επιβραδύνεται. Η μεπιβακαΐνη έχει ταχεία έναρξη, υψηλή ισχύ αναισθησίας και χαμηλή τοξικότητα.

Η μεπιβακαΐνη εμφανίζει ελαφρές αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες οδηγώντας σε μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τα περισσότερα άλλα τοπικά αναισθητικά όταν χορηγείται χωρίς αγγειοσυσπαστικό. Μελέτες κατέδειξαν ότι η μεπιβακαΐνη έχει αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να είναι ωφέλιμη όταν αντενδείκνυται η χρήση αγγειοσυσπαστικών. Αρκετοί παράγοντες όπως το pH ιστού, η pKa, 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 οδοντικός αποκλεισμός περιφερικού νεύρου, η δράση της μεπιβακαΐνης εμφανίζεται γρήγορα (γενικά εντός 3 με 5 λεπτών).

Διάρκεια αναλγησίας

Η αναισθησία στον πολφό γενικά διαρκεί κατά προσέγγιση 25 λεπτά ακολούθως της γναθιαίας διήθησης και περίπου 40 λεπτά ακολούθως αποκλεισμού του κάτω φατνιακού νεύρου, ενώ η αναισθησία μαλακών μορίων διατηρήθηκε επί περίπου 90 λεπτά ακολούθως της γναθιαίας διήθησης 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 μετά από περιτοματικές ενέσεις 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 μg/ml περίπου 30 λεπτά ακολούθως της ενδοστοματικής ένεσης με ένα φυσιγγίο και μεταξύ 0,95 μg/ml – 1,70 μg/ml με δύο φυσιγγία. Ο λόγος του μέσου όρου των επιπέδων πλάσματος μετά από χορήγηση 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 τους ιστούς του σώματος. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρούνται 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.

Βιομετασχηματισμός

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 αναστολείς 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

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής από το πλάσμα είναι 2 ώρες στους ενήλικες. Η κάθαρση αμιδίων εξαρτάται από την ηπατική ροή αίματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα παρατείνεται στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Η διάρκεια του τοπικού αναισθητικού δεν σχετίζεται με τον χρόνο ημίσειας ζωής 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 αποβολή μπορεί να επιταχυνθεί από την οξίνιση των ούρων (βλ. παράγραφο 4.9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι γενικές μελέτες τοξικότητας (τοξικότητα μιας δόσης, τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης) που πραγματοποιήθηκαν με μεπιβακαΐνη κατέδειξαν ικανοποιητικό περιθώριο ασφαλείας. Δοκιμές *in vitro* και *in vivo* που πραγματοποιήθηκαν με υδροχλωρική μεπιβακαΐνη δεν αποκάλυψαν 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 του pH) (E524)

Υδωρ για ενέσιμα

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 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καθαρά, προ-αποστειρωμένα, πτυχωτά, σιλικονοποιημένα Τύπου I γυάλινα, μίας δόσης φυσίγγια, σφραγισμένα με γκρι, στείρα πώματα εισχώρησης εμβόλου από ελαστικό βρωμοβουτυλίου και ένα πώμα αλουμινίου με μεμβράνη ελαστικού βρωμοβουτυλίου. Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει 50 φυσίγγια χωρητικότητας 1,8 ml τα οποία περιέχουν 1,7 ml διαλύματος μέσα σε συσκευασία κυψέλης (blister) PVC- αλουμινίου των 10 φυσιγγίων μαζί με ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

Τα φυσίγγια 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 ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IOULIA & IRENE TSETI PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A. (d.t. INTERMED S.A.)

Καλυφτάκη 27

145 64 Κηφισιά

Ελλάδα

Τηλ.: +30-210 62 53905

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ