

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOBIVON 5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Lobivon περιέχει 5 mg νεμπιβολόλης (ως υδροχλωρική νεμπιβολόλη): 2,5 mg της SRRR-νεμπιβολόλης (ή d-νεμπιβολόλης) και 2,5 mg της RSSS-νεμπιβολόλης (ή l-νεμπιβολόλης).

Έκδοχο με γνωστή δράση: κάθε δισκίο περιέχει 141,75 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 6.1).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό, στρογγυλό, σταυρωτά-διχοτομούμενο δισκίο.

Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε ίσα τέταρτα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ)

Θεραπεία της σταθερής ήπιας και μέτριας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας επιπλέον των συνήθων θεραπειών σε ηλικιωμένους ασθενείς ≥ 70 ετών.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπέρταση

Ενήλικες

Η δόση είναι 1 δισκίο (5 mg) ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Η επίδραση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης γίνεται εμφανής μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας. Ενίοτε, η βέλτιστη επίδραση επιτυγχάνεται μόνο μετά από 4 εβδομάδες.

Σε συνδυασμό με άλλους αντιϋπερτασικούς παράγοντες

LOBIVON - οδηγίες από THERAPIA.GR

Οι βήτα-αποκλειστές μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνοι τους ή ταυτόχρονα με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Μέχρι σήμερα, πρόσθετη αντιυπερτασική δράση παρατηρήθηκε μόνο όταν το Lobivon 5 mg συνδυάστηκε με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 – 25 mg.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 2,5 mg ημερησίως. Αν χρειάζεται, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5 mg.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Τα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Γι' αυτό, η χρήση του Lobivon αντενδείκνυται σ' αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς άνω των 65 ετών, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 2,5 mg ημερησίως. Αν χρειάζεται, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5 mg. Εντούτοις, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς άνω των 75 ετών, πρέπει να δίνεται προσοχή και οι ασθενείς αυτοί να παρακολουθούνται στενά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lobivon σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς η χρήση σε παιδιά και εφήβους δεν συνιστάται.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ)

Η θεραπεία της σταθερή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να ξεκινήσει με σταδιακή αύξηση της δοσολογίας μέχρι να επιτευχθεί η βέλτιστη ατομική δόση συντήρησης.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς οξεία ανεπάρκεια κατά την διάρκεια των προηγούμενων έξι εβδομάδων. Συνιστάται ο θεράπων γιατρός να έχει εμπειρία στην διαχείριση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καρδιαγγειακά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών και/ή της διγοξίνης και/ή των αναστολέων ΜΕΑ και/ή των ανταγωνιστών της αγγιοτενσίνης II, η δοσολογία αυτών των φαρμάκων πρέπει να σταθεροποιηθεί κατά την διάρκεια των προηγούμενων δύο εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Lobivon.

Η αρχική αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα ακόλουθα βήματα ανά 1-2 εβδομαδιαία διαστήματα με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς:

1,25 mg νεμπιβολόλης, που θα αυξηθεί σε 2,5 mg νεμπιβολόλης άπαξ ημερησίως, στη συνέχεια σε 5 mg άπαξ ημερησίως και στη συνέχεια σε 10 mg άπαξ ημερησίως.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 10 mg νεμπιβολόλης άπαξ ημερησίως.

Η έναρξη της θεραπείας και κάθε αύξηση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού εντός μίας περιόδου τουλάχιστον 2 ωρών προκειμένου να διασφαλιστεί πως η η κλινική κατάσταση του ασθενούς (ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, τις διαταραχές της αγωγιμότητας, τα σημεία επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας) παραμένει σταθερή.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων μπορεί να εμποδίσει τη θεραπεία όλων των ασθενών με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση που

επιτεύχθηκε μπορεί επίσης να μειωθεί βαθμιαία και να επανέλθει ανάλογα με την περίπτωση.

Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης, σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή της μη ανοχής, συνιστάται πρώτα να μειωθεί η δόση της νεμπιβολόλης, ή να διακοπεί αμέσως αν είναι απαραίτητο (σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας με οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιογενούς καταπληξίας (σοκ), συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού). Η θεραπεία της σταθεροποιημένης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με τη νεμπιβολόλη είναι γενικά μία μακροχρόνια θεραπεία.

Η θεραπεία με τη νεμπιβολόλη δεν συνιστάται να διακόπτεται απότομα, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παροδική επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Εάν η διακοπή είναι απαραίτητη, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά και να υποδιπλασιάζεται εβδομαδιαίως.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η αύξηση στη μέγιστη ανεκτή δόση προσαρμόζεται ατομικά. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Συνεπώς, η χρήση της νεμπιβολόλης σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Τα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένα. Συνεπώς, η χρήση του Lobivon σε αυτούς τους ασθενείς αντενδίδνεται.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, καθώς η αύξηση στη μέγιστη ανεκτή δόση προσαρμόζεται ατομικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lobivon σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς, η χρήση σε παιδιά και εφήβους δεν συνιστάται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα δισκία μπορεί να λαμβάνονται με τα γεύματα.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική ανεπάρκεια ή μείωση της ηπατικής λειτουργίας.
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία ή επεισόδια μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούν ενδοφλέβια ινóτροπη θεραπεία.

Επιπλέον, όπως και με άλλους παράγοντες βήτα-αποκλεισμού, το Lobivon αντενδίδνεται σε:

- σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, συμπεριλαμβανομένου και του φλεβοκομβικού αποκλεισμού.
- δευτέρου και τρίτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό (χωρίς βηματοδότη).

- ιστορικό βρογχόσπασμου και βρογχικού άσθματος.
- φαιοχρωμοκύτωμα που δεν αντιμετωπίζεται.
- μεταβολική οξέωση.
- βραδυκαρδία (καρδιακή συχνότητα < 60 παλμούς ανά λεπτό πριν από την έναρξη της θεραπείας).
- υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg).
- σοβαρές περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βλέπε επίσης 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν γενικά για τους βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές.

Αναισθησία

Η συνέχιση του βήτα-αποκλειστή μειώνει τον κίνδυνο αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία και της διασωλήνωσης. Εάν ο βήτα-αποκλεισμός διακοπεί κατά την προετοιμασία της χειρουργικής επέμβασης, ο βήτα-αδρενεργικός ανταγωνιστής θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή με ορισμένα αναισθητικά που προκαλούν καταστολή του μυοκαρδίου. Ο ασθενής μπορεί να προστατευθεί από βαγοτονικές αντιδράσεις με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης.

Καρδιαγγειακό

Γενικά, οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μη αντιμετωπιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εκτός εάν η κατάστασή τους έχει σταθεροποιηθεί.

Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, η θεραπεία με βήτα-αδρενεργικό ανταγωνιστή θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά, δηλαδή σε διάστημα 1 - 2 εβδομάδων. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει ταυτόχρονα να ξεκινάει θεραπεία υποκατάστασης, για να αποφευχθούν οι παροξυσμοί της στηθάγχης.

Οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία: εάν ο σφυγμός μειωθεί σε λιγότερους από 50 - 55 παλμούς ανά λεπτό κατά την ανάπαυση ή/και ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν βραδυκαρδία, η δόση θα πρέπει να μειωθεί.

Οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή:

- σε ασθενείς με περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές (σύνδρομο ή νόσο Raynaud, διαλείπουσα χωλότητα), καθώς μπορεί να επέλθει επιδείνωση αυτών των διαταραχών.
- σε ασθενείς με πρώτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό, εξαιτίας της αρνητικής επίδρασης των βήτα-αποκλειστών στον χρόνο αγωγιμότητας.
- σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal λόγω της μη αντισταθμιζόμενης αγγειοσύσπασης της στεφανιαίας αρτηρίας με τη μεσολάβηση άλφα-υποδοχέων: οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των επεισοδίων στηθάγχης.

Ο συνδυασμός της νεμπιβολόλης με ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης και διλτιαζέμης, με αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I, και με κεντρικά δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα γενικά δεν συνιστάται. Για λεπτομέρειες, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.5.

Μεταβολισμός/Ενδοκρινολογικό

Το Lobivon δεν επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Εντούτοις, προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε διαβητικούς ασθενείς, καθώς η νεμπιβολόλη μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών).

Οι βήτα-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορούν να συγκαλύψουν συμπτώματα ταχυκαρδίας σε υπερθυρεοειδισμό. Η απότομη διακοπή μπορεί να εντείνει τα συμπτώματα.

Αναπνευστικό

Σε ασθενείς με χρόνιες αποφρακτικές πνευμονικές διαταραχές, οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς η στένωση των αεραγωγών μπορεί να επιδεινωθεί.

Άλλα

Ασθενείς με ιστορικό ψωρίασης θα πρέπει να λαμβάνουν βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές μόνο μετά από προσεκτική εξέταση.

Οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία σε αλλεργιογόνα και την σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Η έναρξη θεραπείας με νεμπιβολόλη για τη Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια απαιτεί τακτική παρακολούθηση. Για την δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2. Η διακοπή της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει απότομα εκτός εάν ενδείκνυται απόλυτα. Για περισσότερες πληροφορίες, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp-λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις ισχύουν γενικά για τους βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές.

Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται

Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I (κινιδίνη, υδροκινιδίνη, σιμπενζολίνη, φλεκαϊνίνη, δισοπυραμίδη, λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη, προπαφαινόνη): η επίδραση στον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να ενισχυθεί και να αυξηθεί η αρνητική ινοτρόπος δράση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης/διλτιαζέμης: αρνητική επίδραση στη συσταλτικότητα και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Η ενδοφλέβια χορήγηση της βεραπαμίλης σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση και κολποκοιλιακό αποκλεισμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά (κλονιδίνη, γουανφασίνη, μονοξιδίνη, μεθυλντόπα, ριლμενιδίνη): η ταυτόχρονη χρήση των κεντρικώς δρώντων αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια μειώνοντας τον κεντρικό συμπαθητικό τόνο (μείωση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολή) (βλέπε παράγραφο 4.4). Η απότομη διακοπή, ιδίως αν γίνει πριν από την διακοπή των βήτα-αποκλειστών, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής της υπέρτασης.

Συνδυασμοί που πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή

Ανταρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III (αμιωδαρόνη): η επίδραση στον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να ενισχυθεί.

Αναισθητικά – πτητικά αλογονωμένα: η ταυτόχρονη χρήση βήτα-αδρενεργικών ανταγωνιστών και αναισθητικών μπορεί να εξασθενήσει την αντανakλαστική ταχυκαρδία και να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4). Ως γενικός κανόνας, να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της θεραπείας με βήτα-αποκλειστές. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται εάν οι ασθενείς λαμβάνουν το Lobivon.

Ινσουλίνη και αντιδιαβητικά φάρμακα από του στόματος: αν και η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει το επίπεδο γλυκόζης, η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία).

Βακλοφαίνη (αντισπασμωδικός παράγοντας), αμιφοστίνη (αντινεοπλασματικό συμπλήρωμα): η ταυτόχρονη χρήση με αντιυπερτασικά είναι πιθανόν να αυξήσει την πτώση της αρτηριακής πίεσης, συνεπώς, η δοσολογία της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να προσαρμοσθεί ανάλογα.

Συνδυασμοί που πρέπει να εξετάζονται

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας: η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Οι κλινικές δοκιμές με τη νεμπιβολόλη δεν έχουν δείξει κλινικές ενδείξεις αλληλεπίδρασης. Η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει την κινητική της διγοξίνης.

Ανταγωνιστές του ασβεστίου τύπου διωδροπυριδίνης (αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη, λασιδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιμοδιπίνη, νιτρενδιπίνη): η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης, και η αύξηση του κινδύνου περαιτέρω επιδείνωσης της λειτουργίας της κοιλιακής αντλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, βαρβιτουρικά και φαινοθειαζίνες): η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να ενισχύσει την υποτασική επίδραση των βήτα-αποκλειστών (προσθετική δράση).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID): καμία επίδραση στη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της νεμπιβολόλης.

Συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες: η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αντισταθμίσει την δράση των βήτα-αδρενεργικών ανταγωνιστών. Οι βήτα-αδρενεργικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μη αντισταθμιζόμενη άλφα-αδρενεργική δραστηριότητα των συμπαθητικομιμητικών παραγόντων τόσο με άλφα- όσο και με βήτα-αδρενεργική δράση (κίνδυνος υπέρτασης, σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:

Δεδομένου ότι ο μεταβολισμός της νεμπιβολόλης περιλαμβάνει το ισοένζυμο CYP2D6, η συγχορήγηση με ουσίες που αναστέλλουν αυτό το ένζυμο, ιδίως παροξετίνη, φλουοξετίνη, θειοριδαζίνη και κινιδίνη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα νεμπιβολόλης στο πλάσμα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υπερβολικής βραδυκαρδίας και ανεπιθύμητων συμβάντων.

Η συγχορήγηση της σιμετιδίνης αύξησε τα επίπεδα της νεμπιβολόλης στο πλάσμα, χωρίς να αλλάξει την κλινική δράση. Η συγχορήγηση με ρανιτιδίνη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της νεμπιβολόλης. Εφόσον το Lobivon λαμβάνεται με το γεύμα, και ένα αντιόξινο μεταξύ των γευμάτων, οι δύο θεραπείες μπορούν να συνταγογραφηθούν μαζί.

Ο συνδυασμός της νεμπιβολόλης με τη νικαρδιπίνη αύξησε ελαφρώς τα επίπεδα των δύο φαρμάκων στο πλάσμα, χωρίς να αλλάξει την κλινική δράση. Η συγχορήγηση με αλκοόλ, φουροσεμίδα ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της νεμπιβολόλης. Η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η νεμπιβολόλη έχει φαρμακολογικές επιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι επιβλαβείς στην κύηση και/ή στο έμβρυο/νεογέννητο. Γενικά, οι αποκλειστές των βήτα-αδρενεργικών υποδοχέων μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα, η οποία έχει συσχετισθεί με επιβράδυνση της ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή ή πρόωμο τοκετό. Ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία) μπορεί να συμβούν στο έμβρυο και στο νεογέννητο βρέφος. Εάν η θεραπεία με αποκλειστές των βήτα-αδρενεργικών υποδοχέων είναι απαραίτητη, είναι προτιμότεροι οι εκλεκτικοί αποκλειστές των βήτα₁-αδρενεργικών υποδοχέων.

Η νεμπιβολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν η θεραπεία με τη νεμπιβολόλη θεωρείται απαραίτητη, η μητρο-πλακουντιακή αιματική ροή και η ανάπτυξη του εμβρύου πρέπει να παρακολουθούνται. Σε περίπτωση επιβλαβών επιδράσεων στην κύηση ή στο έμβρυο, θα πρέπει να εξετάζεται εναλλακτική θεραπεία. Το νεογέννητο βρέφος θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας και βραδυκαρδίας είναι γενικά αναμενόμενα εντός των πρώτων 3 ημερών.

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η νεμπιβολόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο αυτό απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι περισσότεροι βήτα-αποκλειστές, ιδίως οι λιπόφιλες ενώσεις, όπως η νεμπιβολόλη και οι δραστικοί μεταβολίτες της, περνούν στο μητρικό γάλα, αν και σε ποικίλο βαθμό. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Συνεπώς, οι μητέρες που λαμβάνουν νεμπιβολόλη δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η νεμπιβολόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων, εκτός από δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο όταν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων και ποντικών. Η επίδραση της νεμπιβολόλης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Φαρμακοδυναμικές μελέτες έδειξαν ότι το Lobivon 5 mg δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί περιστασιακά να εμφανιστούν ζάλη και κόπωση.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρονται ξεχωριστά για την υπέρταση και ξεχωριστά για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λόγω των διαφορών στο υπόβαθρο των ασθενειών.

Υπέρταση

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης, αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα, και είναι ταξινομημένες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα:

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$)	Πολύ Σπάνιες ($\leq 1/10.000$)	Μη Γνωστές
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος				αγγειονευρωτικό οίδημα, υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές		εφιάλτες, κατάθλιψη		
Διαταραχές νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία		συγκοπή	
Οφθαλμικές διαταραχές		διαταραγμένη όραση		
Καρδιακές διαταραχές		βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, επιβράδυνση κολποκοιλιακής αγωγιμότητας/κολπο κοιλιακός αποκλεισμός		
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση (αύξηση) διαλείπουσας χωλότητας		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακος και του μεσοθωρακίου	δύσπνοια	βρογχόσπασμος		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσκοιλιότητα, ναυτία, διάρροια	δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός, ερυθρηματώδες εξάνθημα	επιδείνωση ψωρίασης	κνίδωση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού		ανικανότητα		

συστήματος και των μαστών				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κούραση, οίδημα			

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί με μερικούς βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές: ψευδαισθήσεις, ψυχώσεις, σύγχυση, ψυχρά/κυανωτικά άκρα, φαινόμενο Raynaud, ξηροφθαλμία, και οφθαλμο-βλεννογονοδερματική τοξικότητα του τύπου πρακτολόλης.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι διαθέσιμα από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 1067 ασθενείς που έλαβαν νεμπιβολόλη και 1061 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε αυτή τη μελέτη, συνολικά 449 ασθενείς που έλαβαν νεμπιβολόλη (42,1%) ανέφεραν τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε σύγκριση με 334 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (31,5%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν νεμπιβολόλη ήταν η βραδυκαρδία και η ζάλη, και οι δύο εμφανίστηκαν σε περίπου 11% των ασθενών. Οι αντίστοιχες συχνότητες ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήταν περίπου 2% και 7%, αντίστοιχα.

Αναφέρθηκαν τα ακόλουθα περιστατικά ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ως τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με το φάρμακο) και θεωρήθηκαν ειδικώς σχετικές με την θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας:

- Επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε στο 5,8% των ασθενών που λάμβαναν νεμπιβολόλη σε σύγκριση με το 5,2% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.
- Ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2,1% των ασθενών που λάμβαναν νεμπιβολόλη σε σύγκριση με το 1,0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.
- Δυσανεξία στο φάρμακο εμφανίστηκε στο 1,6% των ασθενών που λάμβαναν νεμπιβολόλη έναντι 0,8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1^{ου} βαθμού αναφέρθηκε στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν νεμπιβολόλη σε σύγκριση με το 0,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.
- Οίδημα των κάτω άκρων αναφέρθηκε στο 1,0% των ασθενών που λάμβαναν νεμπιβολόλη σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα υπερδοσολογίας με το Lobivon.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με βήτα-αποκλειστές είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή υπερευαισθησίας, ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί υπό στενή ιατρική επίβλεψη και να αντιμετωπίζεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Η απορρόφηση τυχόν υπολειμμάτων του φαρμάκου που ακόμη βρίσκονται στο γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να αποτραπεί με πλύση του στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα και ενός υπακτικού. Μπορεί να απαιτηθεί τεχνητή αναπνοή. Βραδυκαρδία ή εκτεταμένες βαγοτονικές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση ατροπίνης ή μεθυλατροπίνης. Η υπόταση και η καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζονται με πλάσμα/υποκατάστατα πλάσματος και, εάν είναι απαραίτητο, με κατεχολαμίνες. Η επίδραση του βήτα-αποκλεισμού μπορεί να αντισταθμιστεί με την αργή ενδοφλέβια χορήγηση υδροχλωρικής ισοπρεναλίνης, με δόση έναρξης 5μg/λεπτό περίπου, ή δοβουταμίνης, με δόση έναρξης 2,5μg/λεπτό, μέχρι να ληφθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, η ισοπρεναλίνη μπορεί να συνδυαστεί με ντοπαμίνη. Εάν και αυτό δεν επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, μπορεί να εξεταστεί η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκαγόνης 50-100μg/kg. Εάν απαιτείται, η ένεση πρέπει να επαναληφθεί εντός μιας ώρας, ακολουθούμενη - αν απαιτείται - από ενδοφλέβια έγχυση γλυκαγόνης 70μg/kg/ώρα. Σε ακραίες περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία βραδυκαρδίας, μπορεί να τοποθετηθεί βηματοδότης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες βήτα-αποκλεισμού, εκλεκτικοί.

ATC: C07AB12

Η νεμπιβολόλη είναι ρακεμικό μίγμα δύο εναντιομερών, της SRRR-νεμπιβολόλης (ή d-νεμπιβολόλης) και της RSSS-νεμπιβολόλης (ή l-νεμπιβολόλης). Συνδυάζει δύο φαρμακολογικές δράσεις:

- Είναι συναγωνιστικός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των βήτα υποδοχέων: η δράση αυτή αποδίδεται στο SRRR-εναντιομερές (ή d-εναντιομερές).
- Έχει ήπιες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες λόγω αλληλεπίδρασης με την οδό της L-αργινίνης/μονοξειδίου του αζώτου.

Εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις της νεμπιβολόλης μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση στην ηρεμία και κατά την διάρκεια της άσκησης, τόσο σε άτομα με φυσιολογική πίεση όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.

Σε θεραπευτικές δόσεις η νεμπιβολόλη στερείται άλφα-αδρενεργικού ανταγωνισμού. Κατά τη διάρκεια οξείας και χρόνιας θεραπείας με τη νεμπιβολόλη σε υπερτασικούς ασθενείς, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται. Παρά τη μείωση της καρδιακής συχνότητας, η μείωση της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια της ηρεμίας και της άσκησης μπορεί να είναι περιορισμένη λόγω της αύξησης του όγκου παλμού. Η κλινική συνάφεια αυτών των αιμοδυναμικών διαφορών σε σύγκριση με άλλους ανταγωνιστές των βήται-υποδοχέων δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η νεμπιβολόλη αυξάνει την την μεσολαβούμενη από το μονοξείδιο του αζώτου αγγειακή αντίδραση στην ακετυλοχολίνη, η οποία είναι μειωμένη σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή θνησιμότητας-νοσηρότητας που διενεργήθηκε σε 2128 ασθενείς ≥ 70 ετών (διάμεση ηλικία 75,2 έτη) με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (μέσο LVEF: $36 \pm 12,3\%$, με την ακόλουθη κατανομή: LVEF λιγότερο από 35% στο 56% των ασθενών, LVEF μεταξύ 35% και 45% στο 25% των ασθενών και LVEF μεγαλύτερο από 45% στο 19% των ασθενών), και οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 20 μηνών, η νεμπιβολόλη, επιπρόσθετα στην συνήθη θεραπεία, παρέτεινε σημαντικά τον χρόνο εμφάνισης θανάτων ή νοσηλείων για καρδιαγγειακούς λόγους (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) με σχετική μείωση κινδύνου κατά 14% (απόλυτη μείωση: 4,2%). Αυτή η μείωση του κινδύνου αναπτύχθηκε μετά από 6 μήνες θεραπείας και διατηρήθηκε καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας (διάμεση διάρκεια: 18 μήνες). Η επίδραση της νεμπιβολόλης ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, ή το κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας του πληθυσμού της μελέτης. Το όφελος στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (απόλυτη μείωση: 2,3%).

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νεμπιβολόλη, παρατηρήθηκε μείωση του αιφνίδιου θανάτου (4,1% έναντι 6,6%, σχετική μείωση 38%).

In vitro και *in vivo* πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η νεμπιβολόλη δεν έχει ενδογενή συμπαθητικομιμητική δραστηριότητα.

In vitro και *in vivo* πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η νεμπιβολόλη σε φαρμακολογικές δόσεις δεν έχει σταθεροποιητική δράση στις μεμβράνες.

Σε υγιείς εθελοντές, η νεμπιβολόλη δεν έχει σημαντική επίδραση στην μέγιστη ικανότητα άσκησης ή αντοχής.

Τα διαθέσιμα προκλινικά και κλινικά στοιχεία σε υπερτασικούς ασθενείς δεν έχουν δείξει ότι η νεμπιβολόλη έχει επιβλαβή επίδραση στη στυτική λειτουργία.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Και τα δύο εναντιομερή της νεμπιβολόλης απορροφούνται ταχέως μετά από την από του στόματος χορήγηση. Η απορρόφηση της νεμπιβολόλης δεν επηρεάζεται από την τροφή και η νεμπιβολόλη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς γεύματα.

Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα, εν μέρει σε δραστικούς υδροξυ-μεταβολίτες. Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται μέσω αλικυκλικής και αρωματικής υδροξυλίωσης, N-απαλκυλίωσης και γλυκουρονιδίωσης, επιπλέον, σχηματίζονται γλυκουρονίδια των υδροξυ-μεταβολιτών. Ο μεταβολισμός της νεμπιβολόλης μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης υπόκειται στον εξαρτώμενο από το CYP2D6 γενετικό οξειδωτικό πολυμορφισμό. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της νεμπιβολόλης

είναι κατά μέσο όρο 12% σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό και σχεδόν πλήρης στα άτομα με αργό μεταβολισμό. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση και στο ίδιο επίπεδο δόσης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της αμετάβλητης νεμπιβολόλης είναι περίπου 23 φορές μεγαλύτερη σε άτομα με φτωχό μεταβολισμό απ' ό,τι σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό. Όταν λαμβάνονται υπόψη το αμετάβλητο φάρμακο συν οι δραστικοί μεταβολίτες, η διαφορά στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 1,3 έως 1,4 φορές. Εξαιτίας της διακύμανσης στους ρυθμούς μεταβολισμού, η δόση του Lobivon πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ατομικές απαιτήσεις του ασθενή: άτομα με φτωχό μεταβολισμό μπορεί επομένως να απαιτούν χαμηλότερες δόσεις.

Σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό, ο χρόνος ημιζωής της αποβολής των εναντιομερών της νεμπιβολόλης είναι περίπου 10 ώρες. Σε άτομα με αργό μεταβολισμό, είναι 3 - 5 φορές μεγαλύτερος. Σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό, τα επίπεδα στο πλάσμα του RSSS-εναντιομερούς είναι ελαφρώς υψηλότερα από αυτά του SRRR-εναντιομερούς. Σε άτομα με αργό μεταβολισμό, αυτή η διαφορά είναι μεγαλύτερη. Σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό, οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής των υδροξυ-μεταβολιτών και των δύο εναντιομερών είναι κατά μέσο όρο 24 ώρες, και είναι περίπου διπλάσιος από αυτόν σε άτομα με αργό μεταβολισμό.

Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση στα περισσότερα άτομα (άτομα με ταχύ μεταβολισμό) επιτυγχάνονται εντός 24 ωρών για τη νεμπιβολόλη και εντός λίγων ημερών για τους υδροξυ-μεταβολίτες.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ανάλογες της δόσης μεταξύ 1 και 30 mg. Η φαρμακοκινητική της νεμπιβολόλης δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

Στο πλάσμα, και τα δύο εναντιομερή της νεμπιβολόλης δεσμεύονται κυρίως στην αλβουμίνη.

Η δέσμευση πρωτεΐνης πλάσματος είναι 98,1% για την SRRR-νεμπιβολόλη και 97,9% για την RSSS-νεμπιβολόλη.

Μία εβδομάδα μετά την χορήγηση, το 38% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και το 48% στα κόπρανα. Η απέκκριση της αμετάβλητης νεμπιβολόλης στα ούρα είναι μικρότερη από το 0,5% της δόσης.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας, αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική λειτουργία καταγράφηκαν μόνο σε υψηλές δόσεις, που υπερβαίνουν κατά αρκετές φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υπρομελλόζη (E464)

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταρούμενη (E468)

Κυτταρίνη μικροκρυσταλική (E460)

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου (E551)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) (κυψέλη από PVC/αλουμίνιο).

Μεγέθη συσκευασίας 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100, 500 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Λουξεμβούργο

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Ελλάδα

Menarini Hellas AE
Πάτμου 16-18
151 23, Μαρούσι,
Αττική
Τηλ: 210 8316111-13
email: info@menarini.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 23462
Κύπρος: 022269

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18/07/1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04/04/2012

Κύπρος:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16/03/2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:

Κύπρος:

LOBIVON - οδηγίες από THERAPIA.GR